





Manual de
FARMACOLOGIA

André Silva Franco

José Eduardo Krieger

Manole

Manual de
Farmacologia

Manual de Farmacologia

Autor
André Silva Franco
Acadêmico do sexto ano da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Editor
José Eduardo Krieger
Professor Titular do Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (InCor-HC) da FMUSP. Pró-reitor de Pesquisa da USP







Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editora: Karin Gutz Inglez
Produção editorial: Cristiana Gonzaga S. Corrêa, Juliana Morais e Thamires Araujo
Capa e projeto gráfico: Rafael Zemantauskas

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Franco, André Silva
Manual de farmacologia / André Silva Franco; editor José Eduardo Krieger. – Barueri, SP: Manole, 2016.

ISBN 978-85-204-4401-6

1. Farmacologia 2. Farmacologia - Estudo e ensino 3. Farmacêuticos 4. Farmacocinética I. Krieger, José Eduardo. II. Título.

15-10442 CDD-615.1

Índices para catálogo sistemático:
1. Farmacologia 615.1

1ª edição – 2016

Direitos adquiridos pela:
Editora Manole Ltda.
Avenida Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 2009.

São de responsabilidade do editor e do autor as informações contidas nesta obra.

SUMÁRIO

Após o estudo do conteúdo exposto neste livro, acesse o site www.manoleeducacao.com.br/farmacologia, faça seu cadastro, realize os testes *on-line* e visualize as figuras coloridas.

PREFÁCIO

Este é um livro de farmacologia médica de "consumidor" para "consumidor", pois foi concebido e escrito por um estudante do curso médico. Há obras de sucesso na área médica que mesclam a visão simplificada do "consumidor" àquela mais experiente do "produtor" de conhecimento e que se tornaram referência, mas há pouco material com a visão predominantemente de "consumidor". Hoje, obras de referência competem por nichos que complementam a grande massa de informações disponível e acessada em instantes por motores de busca cada vez mais refinados. Consumidores, mais ou menos informados, se esforçam para navegar nesse ambiente de maneira eficiente e sem distrações. Essas questões afetam também o modo de ensinar. As circunstâncias atuais exigem que alunos e professores assumam diferentes papéis. Os primeiros não são mais simples receptores de conhecimento; os últimos não são simples transmissores de conhecimento. Hoje, competências são estabelecidas e apresentadas aos alunos no primeiro dia do curso e balizam a agenda para os próximos seis anos do processo educacional, como está acontecendo no curso médico. Ao aluno, cabe a responsabilidade de utilizar os vários instrumentos disponíveis para atingir proficiência nas competências esperadas; ao docente, participar desse processo muito mais como condutor, instigador e triador de rotas para que o processo seja eficiente e estimulante.

André Silva Franco é medalhista da Olimpíada Internacional de Química e organizou, posteriormente, com apoio de professores do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), a Escola Olímpica de Química, curso preparatório para capacitar alunos do ensino médio para disputarem a Olimpíada. Envolveu-se precocemente, durante o curso médico, no Programa de Iniciação Científica da USP, para desenvolver projeto de pesquisa em nosso laboratório. Uma bolsa de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), obtida de forma competitiva, completa suas credenciais para se apresentar como autor e mentor deste livro referência na área da saúde.

Consideramos esta obra útil como um manual de navegação para os alunos das áreas da saúde trilharem o complexo mundo da farmacologia médica – ciência em constante transformação e evolução, em que cada nova droga de sucesso desenvolvida nos últimos 70 anos representa uma história de como o acaso e o exercício da razão conspiram para diminuir o sofrimento humano e aumentar a qualidade de vida de milhares de pacientes em todo o planeta.

José Eduardo Krieger

1

INTRODUÇÃO À FARMACOLOGIA

O QUE É FARMACOLOGIA

A farmacologia é uma ciência ampla, que aborda várias áreas e está envolvida em vários temas da medicina, como fisiologia, bioquímica e genética. Além disso, é a base de toda a terapêutica médica.

Exemplos:

- O curare produz paralisia muscular → mecanismo de ação → farmacodinâmica.
- O curare é de origem vegetal → farmacognosia.
- A d-tubocurarina é usada na forma injetável → farmacotécnica.
- O curare não atinge o sistema nervoso central (SNC) → farmacocinética.

Este livro abordará, principalmente, a farmacodinâmica, que estuda aquilo que o fármaco faz no corpo, a farmacocinética, que trata daquilo que o organismo faz no fármaco, e a farmacogenética.

DROGA

Droga é um termo genérico para se referir a qualquer composto de estrutura conhecida, que não seja um nutriente ou ingrediente dietético essencial, que, quando administrado em um ser vivo, produza efeito biológico.

Pode ser subdivido em fármaco – droga de utilização clínica e terapêutica – e tóxico – droga que causa dano ao organismo.

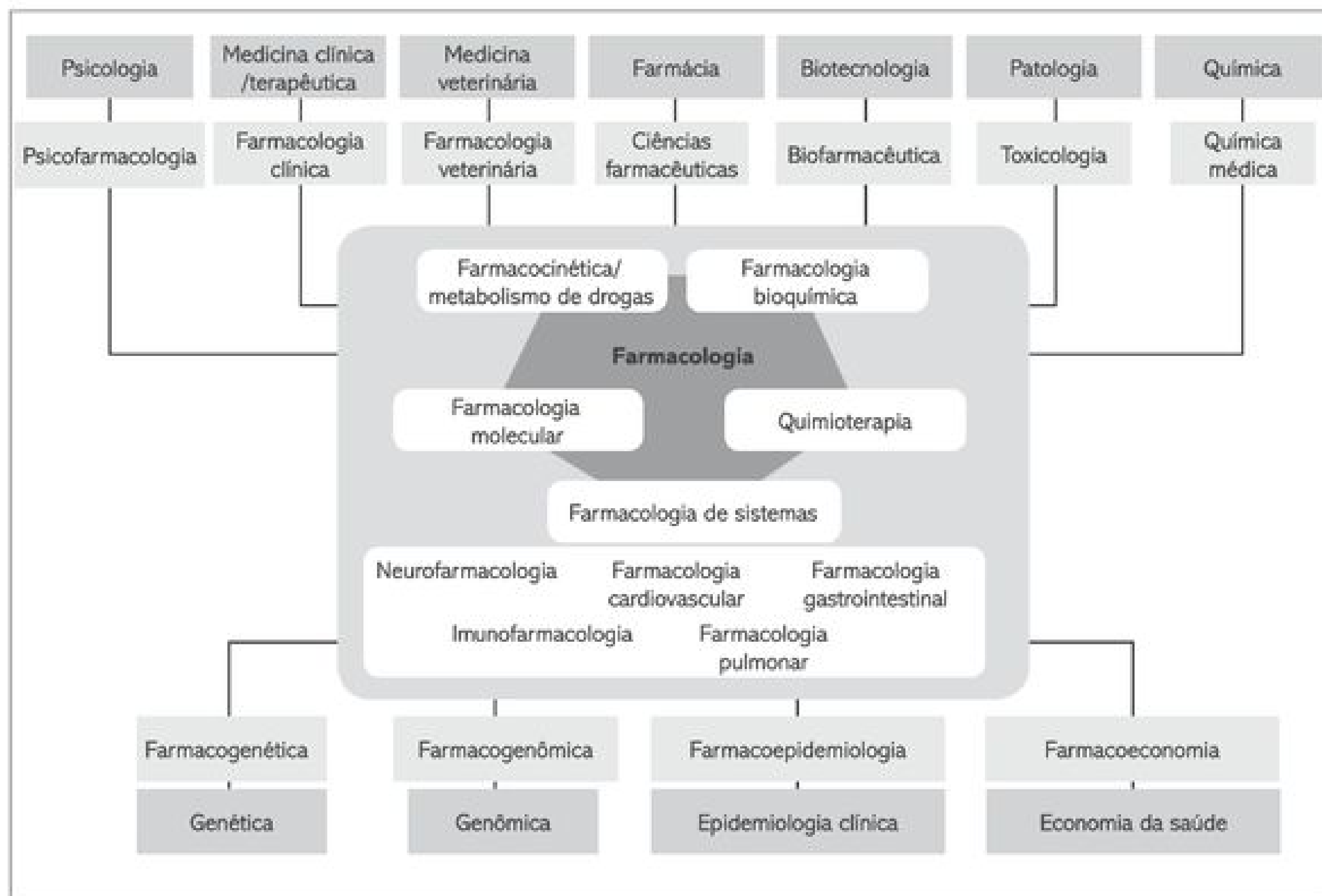


Figura 1. Disciplinas envolvidas na farmacologia.
Fonte: Rang et al., 2012.

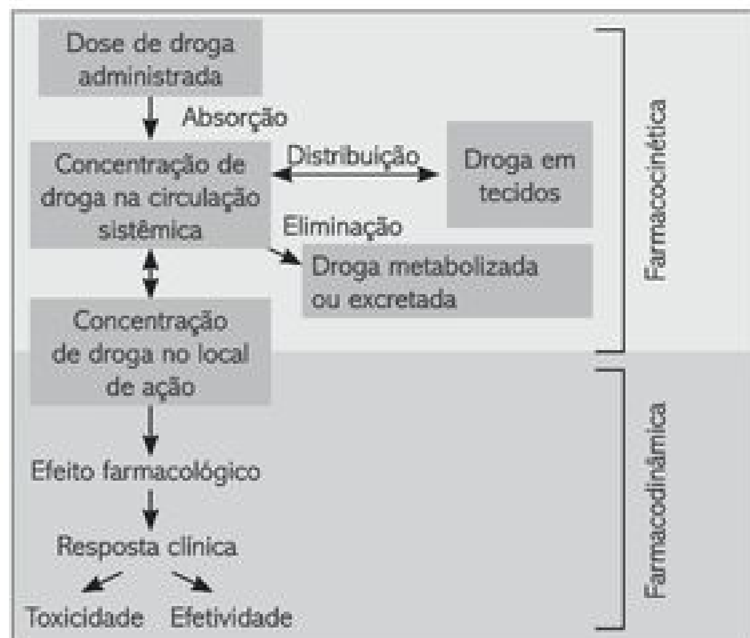


Figura 2. Caminho das drogas após a administração.
Fonte: Katzung et al., 2010.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
2. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

2

FARMACODINÂMICA

INTRODUÇÃO

A farmacodinâmica estuda o mecanismo de ação das drogas.

Exemplos:

- Droga X contrai o músculo liso no intestino.
    - O que ocorreu entre a droga X e o tecido para haver contração?
    - Droga atua em um determinado alvo.
        - Receptores, canais, enzimas, transportadores.
        - Exceção: manitol/$MgSO_4$: laxativos osmóticos (não há alvo específico – efeito físico-químico).

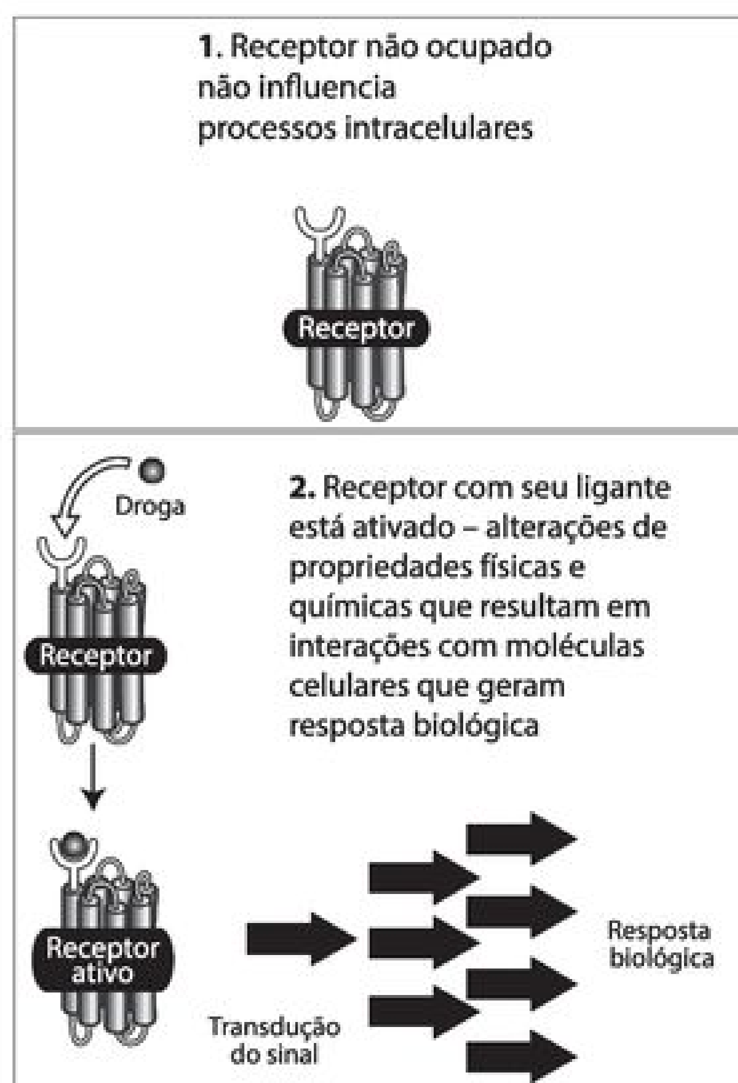


Figura 1. Farmacodinâmica: efeito da ligação de drogas a receptores.
Fonte: Harvey, 2008.

História

- Paul Erlich – *"Corpora non agunt nisi fixata"* (uma droga não funcionará a não ser que esteja ligada, em tradução livre).
- Langley – realizou vários trabalhos com a nicotina, um alcaloide, e percebeu que essa substância causava contração da musculatura esquelética, porém, se adicionasse curare e nicotina ao músculo, não havia mais contração. Ou seja, o curare bloqueava o efeito na nicotina por se ligar

ao mesmo receptor → conceito de substância receptora.

- Clark – interação droga-receptor é única e passível de análise. Isso permitiu a curva dose-resposta, principalmente em preparações isoladas (uso de órgão isolado em solução contendo o fármaco; p.ex.: íleo isolado de cobaia). Apenas nessa preparação, a droga entra em equilíbrio com os receptores, pois, se o experimento fosse feito *in vivo*, o corpo eliminaria a droga continuamente e ela nunca entraria em equilíbrio (apenas o estado estacionário é possível).

CURVA DOSE-RESPOSTA

Aumentando-se a concentração da droga, a resposta também aumenta. Isso ocorre por maior ocupação dos receptores que deflagram a resposta intracelular. Com um gráfico da resposta biológica em função da concentração da droga, obtém-se a curva mostrada na Figura 2, que é uma hipérbole equilátera, ou seja, em grandes concentrações da droga ocorre saturação: a resposta máxima é obtida.

Quando a resposta corresponde a 50% da total, é chamada de DE_{50} ou EC_{50} (dose eficaz 50%). Nessa situação, há um ponto no gráfico que, ao obter a reta tangente (derivada da função no ponto dado), a inclinação é máxima. Analisando duas drogas com efeito similar, a que possuir a menor DE_{50} apresenta a maior sensibilidade, pois uma menor dose é necessária para obter o mesmo efeito (50% do máximo) e, assim, mais ativo é o fármaco. A DE_{50}, em geral, é obtida por extrapolação da curva dose-resposta.

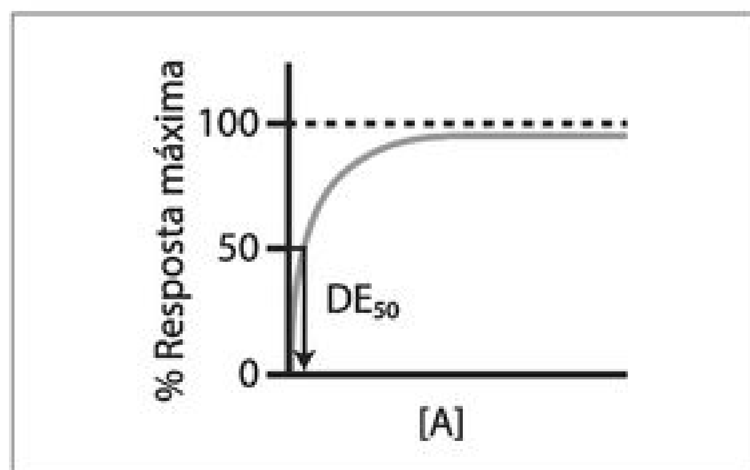
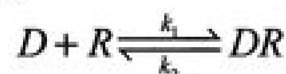


Figura 2. Curva de porcentagem de resposta máxima conforme concentração da droga.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Pode-se equacionar essa curva com simples aritmética. Para isso, é possível ter como base a seguinte equação química



$$D + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} DR$$

em que D é a droga, R é o receptor e DR é o complexo droga-receptor.

A velocidade da reação direta é

$$v_1 = k_1[D][R]$$

assim como

$$v_2 = k_2[DR]$$

é a velocidade da reação inversa. No estado estacionário, pode-se dizer que

$$v_1 = v_2$$

e, então, obtém-se,

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{[D][R]}{[DR]} = K_d$$

em que K_d é a constante de dissociação do complexo DR.

A quantidade de receptores total é definida no sistema e é igual à soma dos receptores livres (R) e dos receptores ocupados (DR). Dessa forma,

$$[R]_{total} = [R] + [DR]$$

Dessa forma, pode-se escrever que:

$$K_d = \frac{[D][R]}{[DR]} = \frac{[D]([R]_{total} - [DR])}{[DR]}$$

$$\Leftrightarrow K_d[DR] = [D]([R]_{total} - [DR]) \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow [DR](K_d + [D]) = [D][R]_{total} \Leftrightarrow$$

$$\frac{[DR]}{[R]_{total}} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

A razão

$$\frac{[DR]}{[R]_{total}}$$

indica a fração de ocupação dos receptores. E sabe-se que, quanto mais receptores ligados, maior o efeito. Dessa forma, é razoável supor que

$$\text{fração de ocupação} = \frac{[DR]}{[R]_{total}} = \frac{E}{E_{max}} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

$$\Rightarrow E = E_{max} \cdot \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

- Quando a concentração da droga D é muito menor que K_d, o efeito (E) é pequeno.
- Quando a concentração da droga D é muito maior que K_d, o efeito é máximo ($E_{máx}$).
- Quando a concentração da droga D é igual a DE_{50}, tem-se que:

$$DE_{50} = K_d$$

Embora a curva dose-resposta apresentada anteriormente ofereça informações sobre a interação droga-receptor, ela tem suas falhas, pois rapidamente a curva chega à fase assintótica e sua análise torna-se prejudicada. Dessa forma, prefere-se trabalhar com as concentrações na escala logarítmica (monolog) como mostrado na Figura 3. Trata-se de uma curva sigmoide que contém todas as informações da curva anterior.

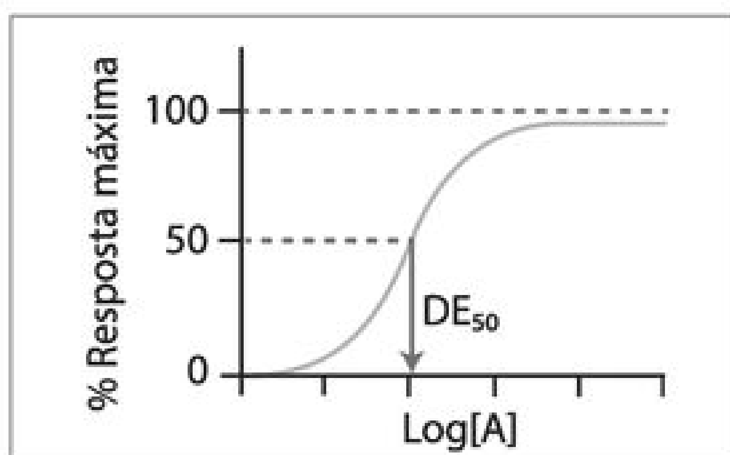


Figura 3. Curva da porcentagem de resposta máxima conforme o logaritmo de concentração da droga.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Ariens estudou o efeito de várias substâncias e como elas alteram o efeito de um fármaco específico.

Agonista pleno é o fármaco que atinge o efeito máximo. Agonista parcial é aquele que, embora apresente efeito, não atinge o valor máximo. A diferença entre o agonista pleno e o parcial é a "atividade intrínseca". Embora ambos tenham afinidade pelo receptor (capacidade de ligação), apenas o pleno consegue disparar o efeito máximo (atividade intrínseca = 1). Por definição, o antagonista competitivo é aquela substância que, embora tenha afinidade pelo receptor, não dispara a resposta, ou seja, apresenta atividade intrínseca nula.

Na Figura 4, a droga X é mais eficaz do que a droga Y, pois consegue atingir, para uma mesma concentração, efeito maior. Pode-se inferir também que a droga X é agonista pleno e a droga Y é agonista parcial.

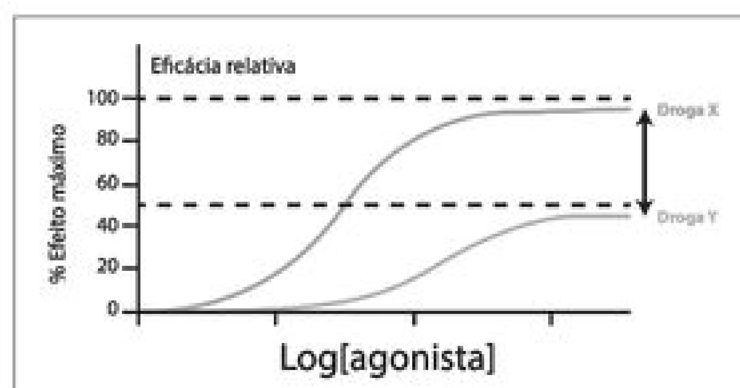


Figura 4. Agonista pleno e agonista parcial – eficácia relativa.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Outro conceito importante é o de potência. Duas drogas podem atingir o efeito máximo, mas, se uma atinge com menor concentração, ela é mais potente do que as demais. No exemplo da Figura 5, a droga X é mais potente do que a droga Y (e é mais sensível, pois DE_{50} é menor).

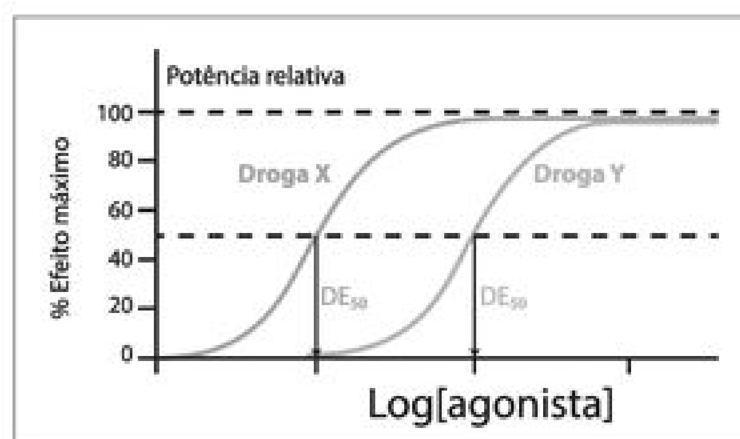


Figura 5. Agonista pleno e agonista parcial – potência relativa.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Stephenson avança nos estudos farmacodinâmicos e define eficácia. Se a eficácia não tem limite superior, não é necessário que 100% dos receptores estejam

ocupados. Ou seja, há receptores de reserva: se um agonista ocupa 10% dos receptores e chega ao efeito máximo, 90% é reserva. A Figura 6 mostra duas curvas. Uma delas se refere à ocupação de receptores (que define K_d quando 50% deles estão ocupados), e a outra define o efeito biológico (que define DE_{50} quando a resposta é 50% da máxima). A diferença entre as duas curvas é o número de receptores extras (reservas).

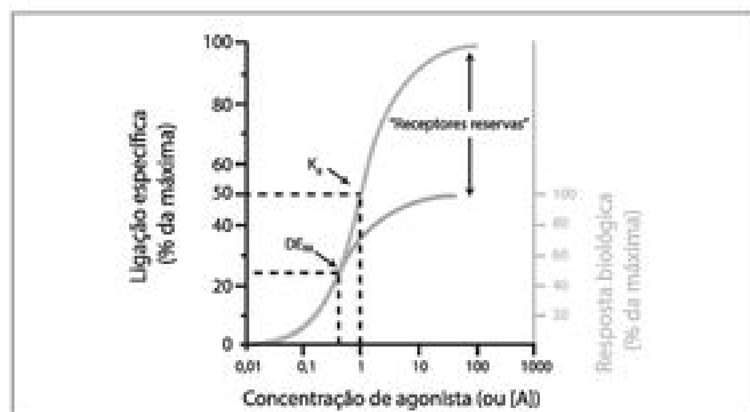


Figura 6. Receptores reservas.
Fonte: curso de fisiologia endócrina do Prof. Dr. Fábio Bessa Lima (ICB-USP), 2012.

Dessa forma, pode-se criar um novo modelo:



$$D + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} DR^* \rightarrow DR$$

Ou seja, a droga se liga ao receptor e o ativa. Esse complexo ativado exercerá outra resposta que determinará o efeito. Um jeito mais fácil de observar isso é pensar que existem dois tipos de receptores (teoria dos 2 estados do receptor):



$$R_A \rightleftharpoons R_B$$

Imagine que apenas o receptor no estado A exerça seu efeito. Se um agonista X aumenta R_A (por ter maior afinidade por R_A do que por R_B), então o agonista promove a resposta por apenas deslocar o equilíbrio entre os estados A e B. Se um agonista Y aumenta os receptores no estado A, mas em menor efeito que X, então Y é um agonista parcial. Se uma substância Z tem a mesma afinidade por A e por B, então ela é um antagonista (não exerce efeito). Agora, se uma substância W tem maior afinidade por B do que por A, ela é um agonista inverso (produz efeito inverso). Essa teoria implica que o sistema está ativo mesmo na ausência do agonista, visto que o agonista inverso diminui a resposta.

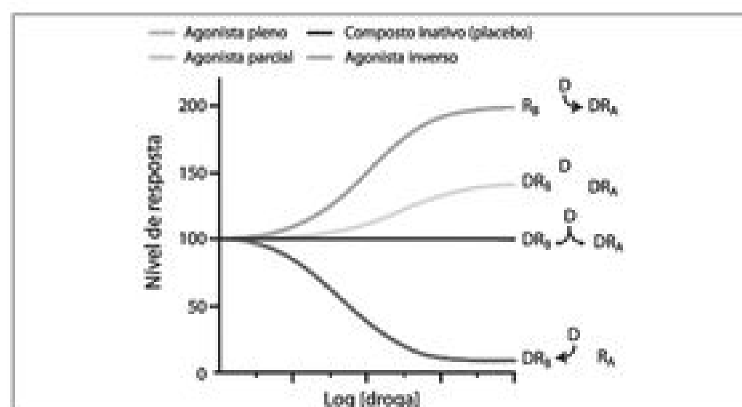


Figura 7. Efeito de agonista pleno, agonista parcial e agonista inverso.
Fonte: Goodman et al., 1996.

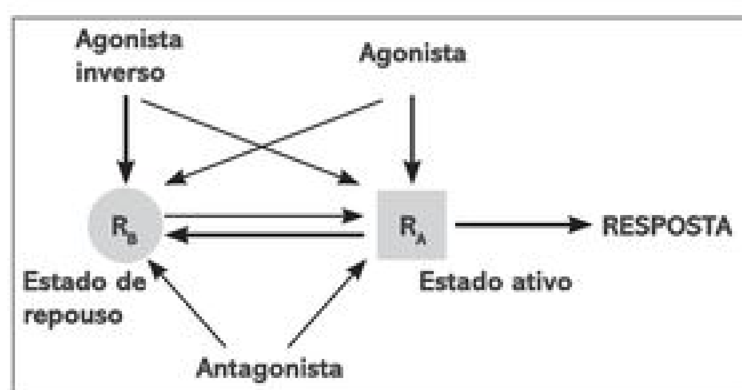


Figura 8. Teoria dos 2 estados do receptor.
Fonte: Rang et al., 2012.

Exemplo: sistema GABAérgico (inibidor central). Um agonista deprime o sistema nervoso central (SNC) (p.ex., benzodiazepínico) – sono, sedação, relaxamento muscular → ansiolítico. Já um agonista inverso ativa o SNC (p.ex., β-carbolina) – convulsivante, ansiogênico.

ANTAGONISMO

Há vários tipos de antagonistas, sendo o mais famoso o competitivo.

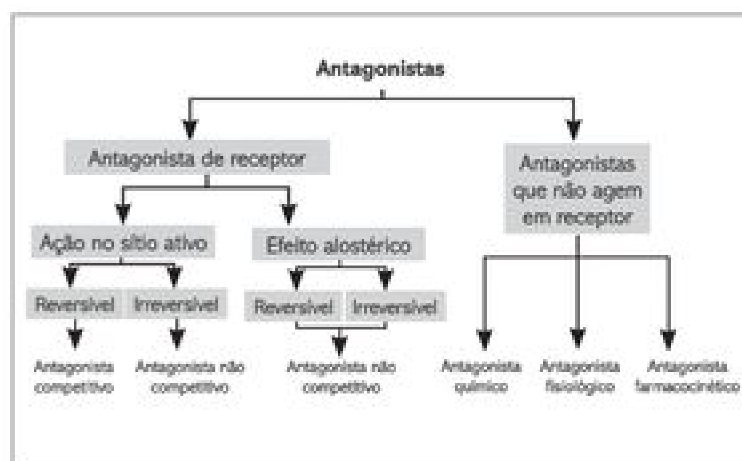


Figura 9. Tipos de antagonistas.
Fonte: Golan e Tashjian, 2012.

Antagonismo competitivo (reversível)

A adição de um antagonista competitivo a um sistema isolado com um agonista levará ao deslocamento da curva para a direita. Ou seja, a droga (agonista) fica menos sensível e uma maior concentração da droga é necessária para produzir o mesmo efeito. Entretanto, deve-se destacar que tal antagonista é reversível: em elevadas concentrações do agonista, ele desloca o antagonista do sítio ativo e produz seu efeito máximo (Figura 10).

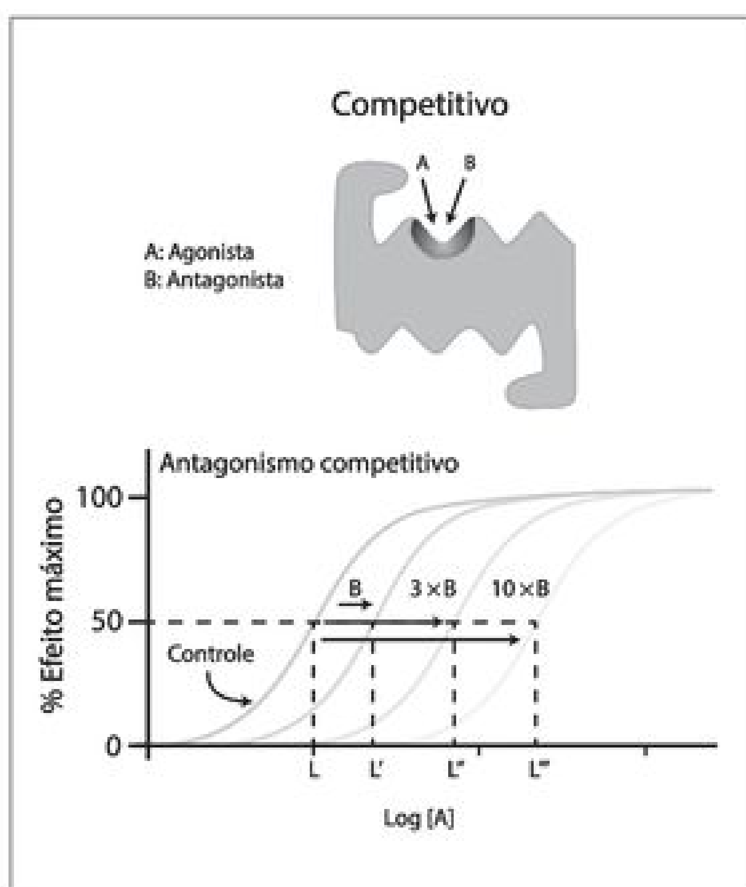


Figura 10. Antagonista competitivo.
Fonte: Goodman et al., 1996.

A Figura 11 ilustra o mesmo processo, mas mostra o efeito da adição de um antagonista (A) na presença de um agonista e de um agonista inverso; e o efeito da adição de um agonista ou agonista inverso (B) na presença do antagonista. Nota-se no gráfico (B) que a presença exclusiva do antagonista não altera a ativação dos receptores, pois antagonistas apresentam atividade intrínseca/eficácia nula.

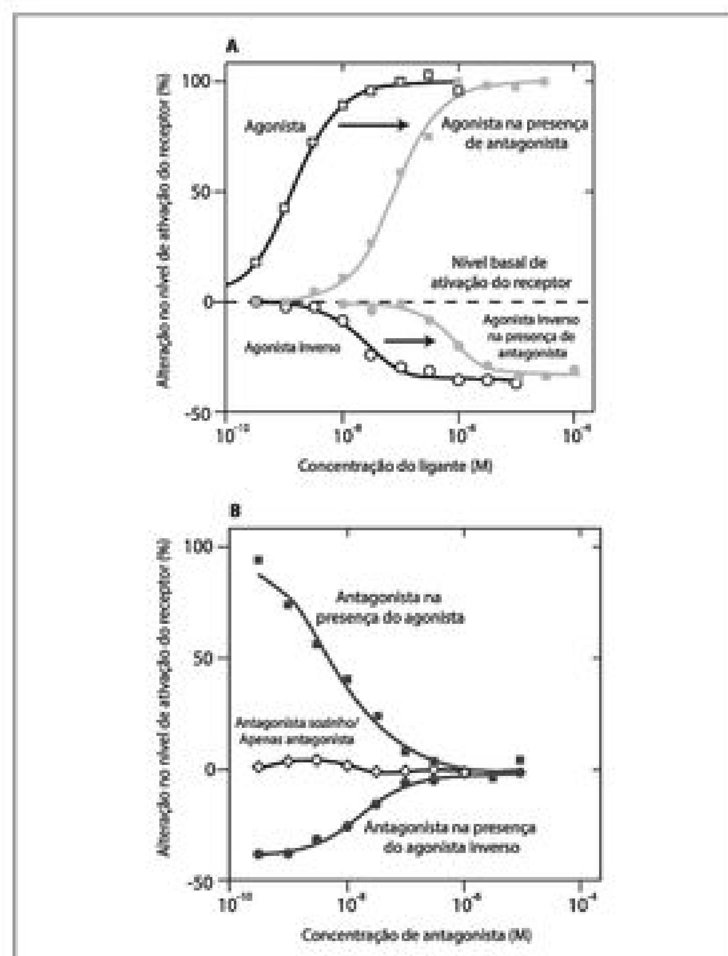
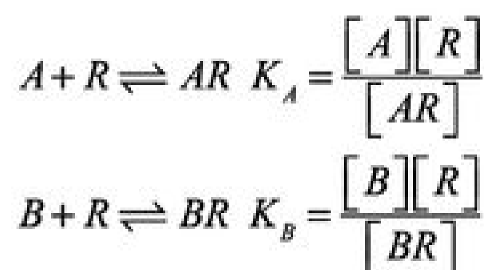


Figura 11. Efeito da adição de antagonistas, agonistas plenos e agonistas inversos.
Fonte: Rang et al., 2012.

Deve-se destacar que, no antagonismo competitivo, a DE_{50} aumenta (K_d aumenta). Isso é análogo a dizer que a afinidade diminui, mas não que a afinidade intrínseca (eficácia) da droga se altere.

Voltando ao modelo químico inicial, imagine que A seja o agonista e B seja o antagonista. Ambos possuem afinidade pelo receptor R:



$$A + R \rightleftharpoons AR \quad K_A = \frac{[A][R]}{[AR]}$$

$$B + R \rightleftharpoons BR \quad K_B = \frac{[B][R]}{[BR]}$$

O número de receptores é definido no sistema e, então, com a soma da fração de receptores ligados a A e a B com livres, tem-se a unidade:

$$p_A + p_B + p_{livres} = 1$$

Para se conhecer a fração de ocupação dos receptores por A na presença de B, ou seja p_{AB}.

$$p_{AB} = \frac{[AR]}{[R]_{total}} = \frac{[AR]}{[AR]+[BR]+[R]} =$$

$$\frac{\frac{[A][R]}{K_A}}{\frac{[A][R]}{K_A} + \frac{[B][R]}{K_B} + [R]} =$$

$$\frac{[A]}{[A] + K_A\left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right)}$$

Razão de dose (r)

A razão de dose indica quantas vezes deve-se aumentar a concentração do agonista na presença do antagonista para se obter o mesmo efeito do agonista puro. Ou seja,

$$[A'] = [A] \cdot r$$

em que A' é o agonista na presença do antagonista. De forma mais simples, para produzir o mesmo efeito, é preciso aumentar a concentração do agonista se existe um antagonista, e a razão de dose indica quantas vezes deve-se aumentar.

No caso em que o efeito do agonista na presença do antagonista é equivalente ao efeito do agonista sozinho, tem-se, pela dedução p_{AB} acima:

$$E = E' \Rightarrow \frac{[A]}{[A]+K_A} =$$

$$\frac{[A']}{[A'] + K_A\left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right)} =$$

$$\frac{[A]r}{[A]r + K_A\left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right)} \Rightarrow r = 1 + \frac{[B]}{K_B}$$

Ou seja, a razão de dose só depende do antagonista: de sua constante de dissociação e da concentração no sistema.

Equação de Schild

A equação de Schild relaciona a razão de dose com a concentração do antagonista:

$$\log(r-1) = \log[B] - \log K_B$$

Ao se traçar a curva correspondente à equação anteriormente citada, utilizando na abscissa concentração na escala logarítmica e no eixo das ordenadas o valor de log (r –1), tem-se uma reta com inclinação de 45°, pois o coeficiente angular é 1. Para r = 2, tem-se que

$$[B] = K_B$$

Ou seja, para se obter o dobro de agonista para se produzir o mesmo efeito, então a concentração de antagonista é igual a sua constante de dissociação.

A Figura 12 mostra o gráfico obtido quando se traça a curva da concentração do antagonista em função de r – 1: reta que passa pela origem cuja inclinação é o inverso de K_B. Ao lado deste, há o gráfico da equação de Schild: reta de inclinação igual a 45° com intersecção no eixo das abscissas de valor igual ao K_B (no caso, mostrado como pA_2, que significa potência do antagonista). Por fim, a Figura 13 exemplifica a equação de Schild do propranolol sobre a isoprenalina.

Antagonismo competitivo irreversível

No antagonismo competitivo irreversível, o antagonista compete com o agonista pelo receptor, da mesma forma que o antagonismo competitivo reversível. No entanto, o antagonista liga-se ao receptor de forma covalente, não permitindo sua dissociação de forma tão lábil. Dessa forma, é como se ele "consumisse" e "inutilizasse" os receptores.

Inicialmente, para pequenas concentrações, não será observada variação na eficácia do agonista, pois há receptores suficientes para disparar o efeito máximo ("consumo" dos receptores reserva). Todavia, quando muitos receptores forem "inutilizados", o agonista não será mais capaz de deflagrar o efeito máximo.

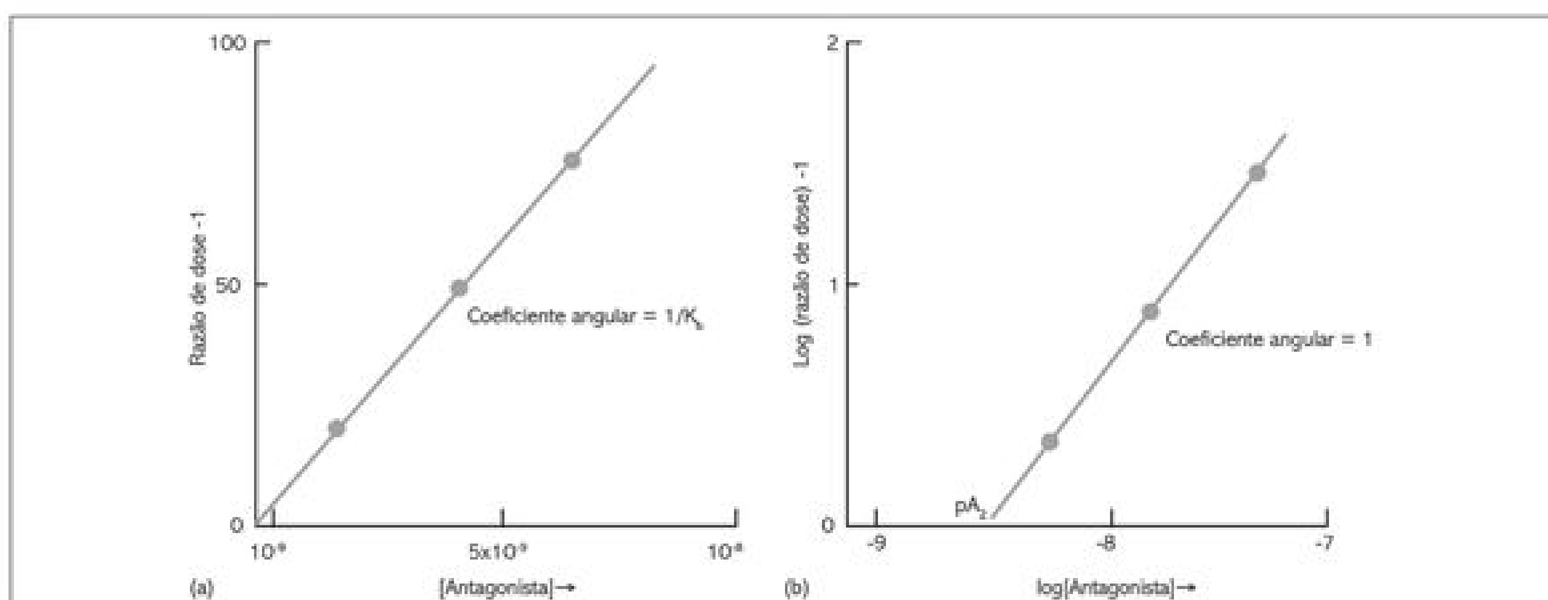


Figura 12. Equação de Schild.
Fonte: Ritter et al., 2008.

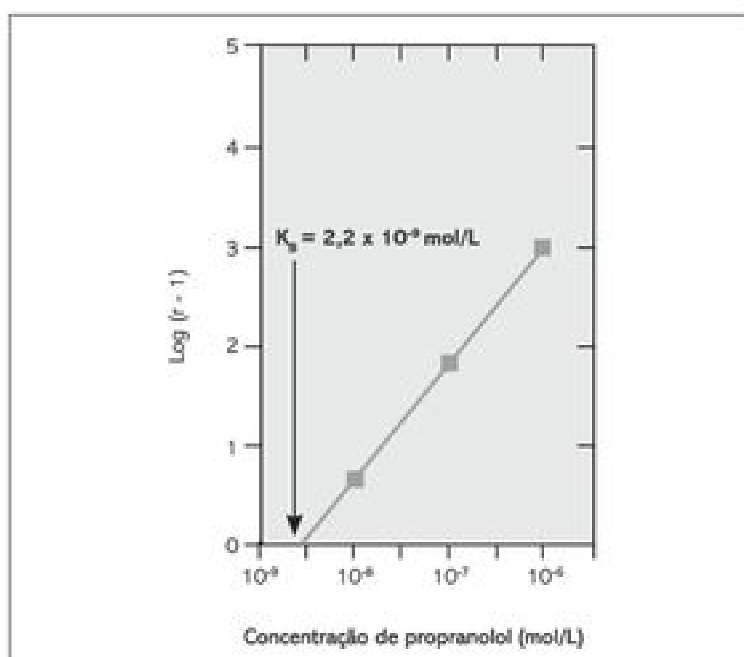


Figura 13. Equação de Schild – exemplo prático do propranolol sobre a isoprenalina.
Fonte: Rang et al., 2012.

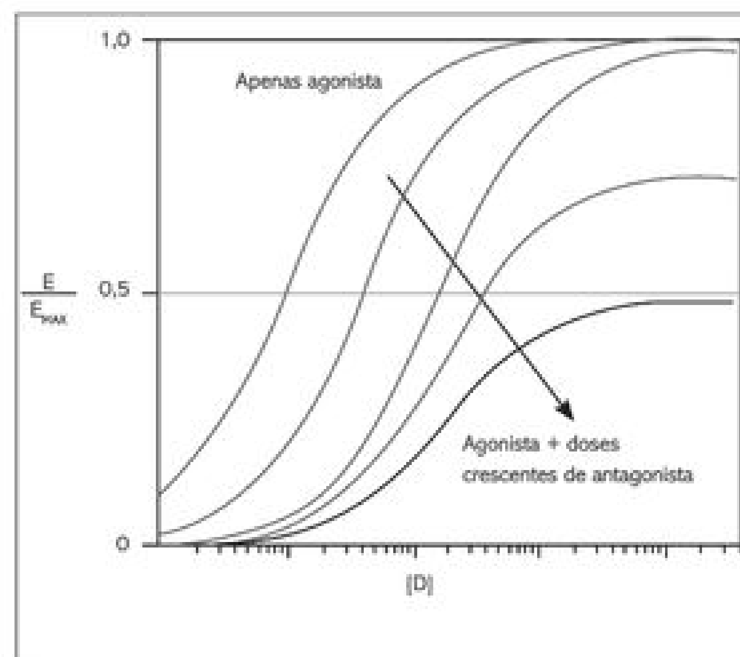


Figura 14. Antagonista competitivo irreversível.
Fonte: Golan e Tashjian, 2012.

Antagonismo não competitivo

Neste caso, o agonista e o antagonista não competem pelo mesmo sítio do receptor. Entretanto, o antagonista dificulta a ligação do agonista ao receptor. Graficamente, ocorre um desvio não paralelo à direita, com queda do efeito máximo. De forma simples, altera a capacidade do agonista ativar o sistema.

Antagonismo químico

Se Q é um composto que quela o composto A (um quelante), considera-se que Q é um antagonista químico. Ao quelar o agonista, ele impede que o agonista exerça seu efeito. Um exemplo é o uso de EDTA para tratamento de intoxicações por metal pesado.

Antagonismo fisiológico

O antagonismo fisiológico é exemplificado pela ação da acetilcolina (parassimpático), que promove bradicardia, enquanto a adrenalina (simpático) promove taquicardia.

Antagonismo farmacocinético

Para uma droga X exercer seu efeito, é necessária certa concentração plasmática efetiva. Caso haja

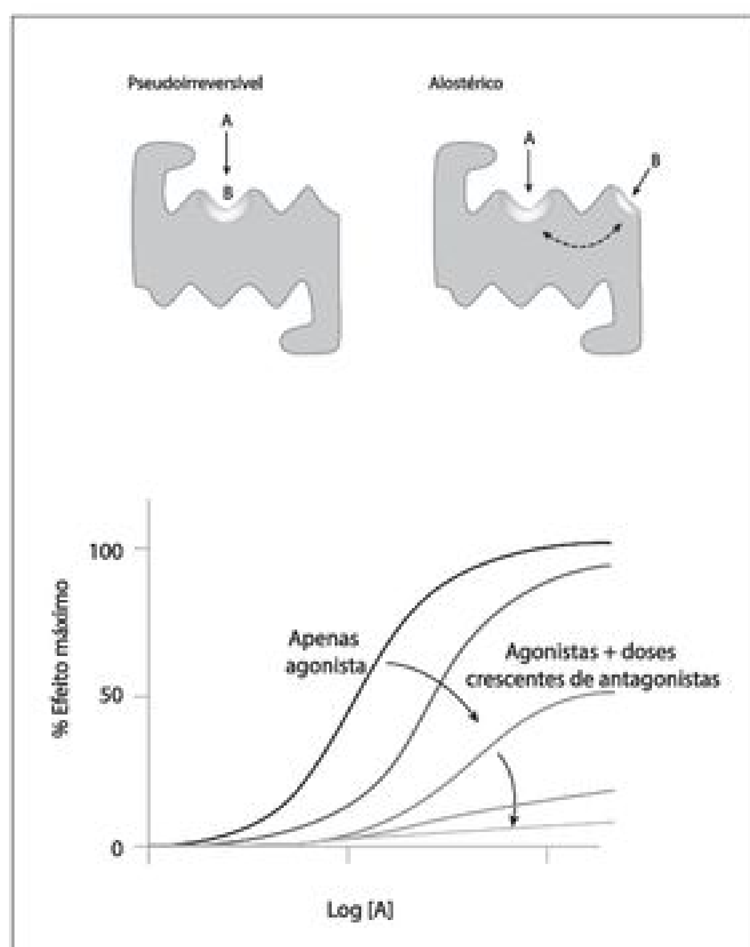


Figura 15. Antagonista não competitivo.
Fonte: Goodman et al., 1996.

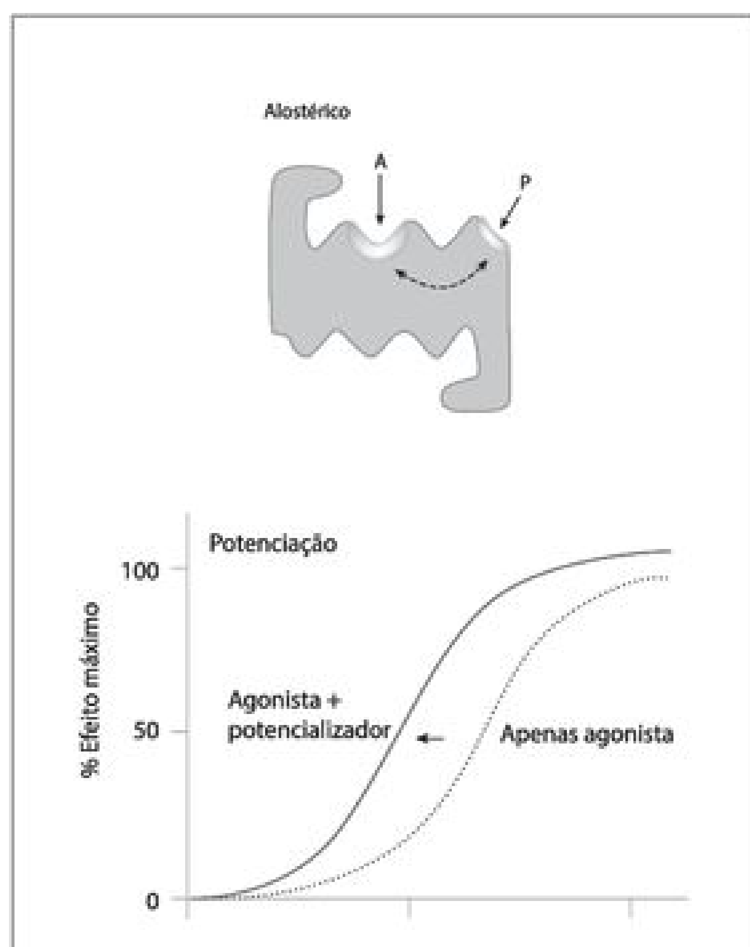


Figura 16. Potenciação.
Fonte: Goodman et al., 1996.

redução dessa concentração por uma substância, diz-se que ocorreu um antagonismo farmacocinético.

Indutor enzimático – antagonismo metabólico

Uma substância X aumenta a degradação de um composto (agonista) por aumentar a efetividade de sua enzima metabolizadora.

POTENCIAÇÃO

Uma substância pode aumentar a sensibilidade do agonista, deslocando a curva para a esquerda. Ou seja, é necessária uma menor concentração do agonista para produzir o mesmo efeito. Um mecanismo possível é o aumento da afinidade do receptor pelo agonista por alterações na estrutura do receptor desencadeadas pelo promotor.

ÍNDICE TERAPÊUTICO

A resposta aos fármacos é individual, e cada pessoa apresenta um nível diferente de efeito biológico, assim como efeitos colaterais. O melhor fármaco é aquele que tem ampla janela terapêutica – valores de concentração em que a droga exerce seu efeito desejado, mas não exerce, ou pouco exerce, efeitos adversos. A Figura 17 ilustra o conceito de janela terapêutica com base em curva dose-resposta. A DL_{50} (dose letal 50%) é a dose de droga que, quando administrada, promove morte de 50% dos indivíduos.

Nesse exemplo, o índice terapêutico, que é a razão entre a dose letal 50% e a dose efeito 50%, é 400/100 = 4. Quanto maior esse número, mais segura é a droga – pode-se utilizar a droga sem a preocupação com efeitos colaterais.

Nota: outros autores definem o índice terapêutico como a razão entre a DT_{50} (dose tóxica 50%) e a DE_{50}. A DT_{50} seria a dose em que 50% dos pacientes apresentam efeitos colaterais.

DOWN-REGULATION E *UP-REGULATION*

Uma droga, quando ativa seu receptor várias vezes, pode levar à internalização dele, havendo *down-regulation*. Da mesma forma, pode ocorrer um aumento dos receptores, havendo *up-regulation*. Esse conceito é de extrema importância e será visto ao longo de toda a farmacologia em razão das possíveis modulações que as drogas podem exercer nos sistemas em que agem. A Figura 19 ilustra esses conceitos.

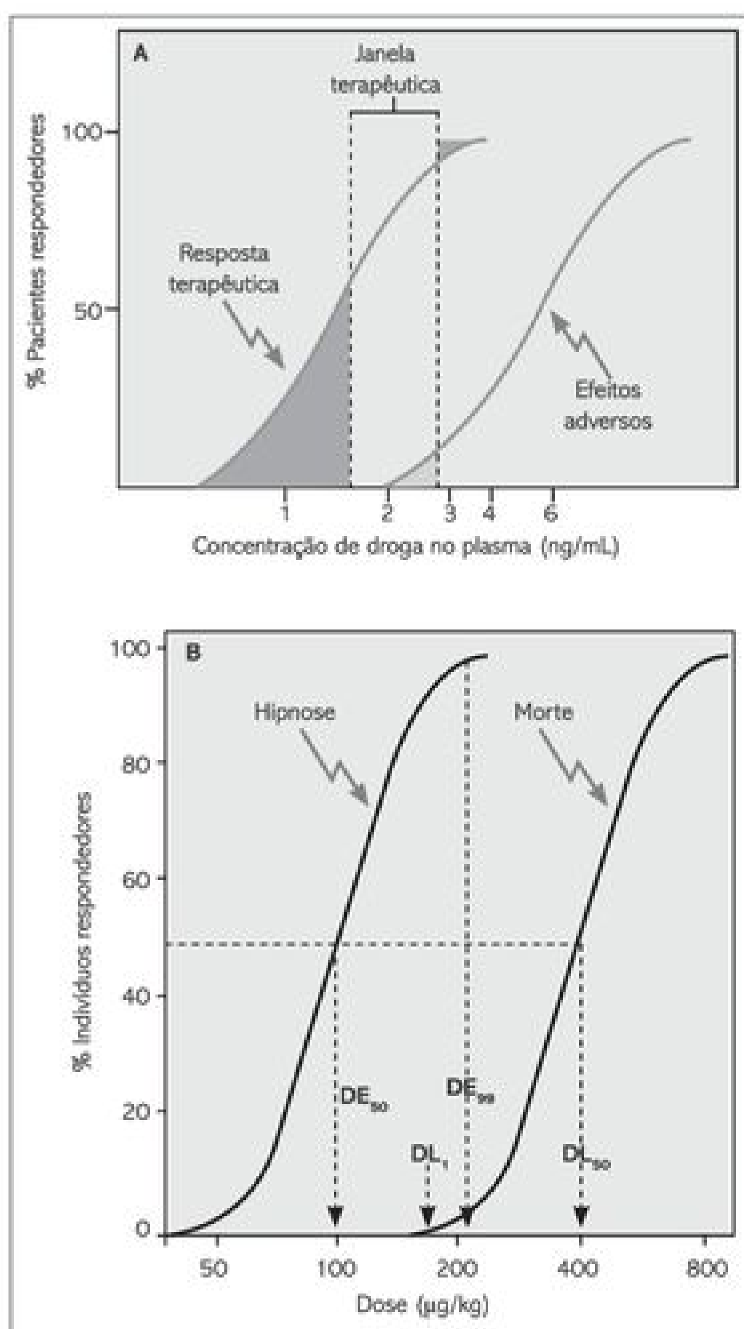


Figura 17. **Janela terapêutica – resposta terapêutica e efeitos adversos.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

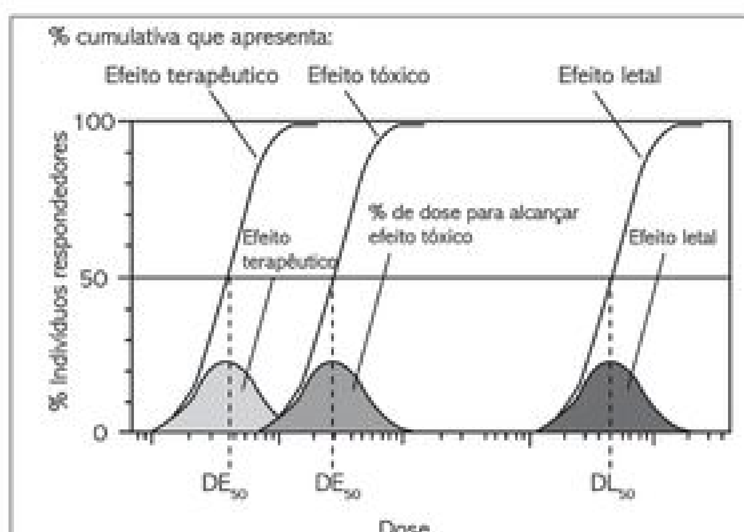


Figura 18. **Curvas de efeito terapêutico, tóxico e letal conforme a dose – porcentagem de indivíduos respondedores.**
Fonte: Golan e Tashjian, 2012.

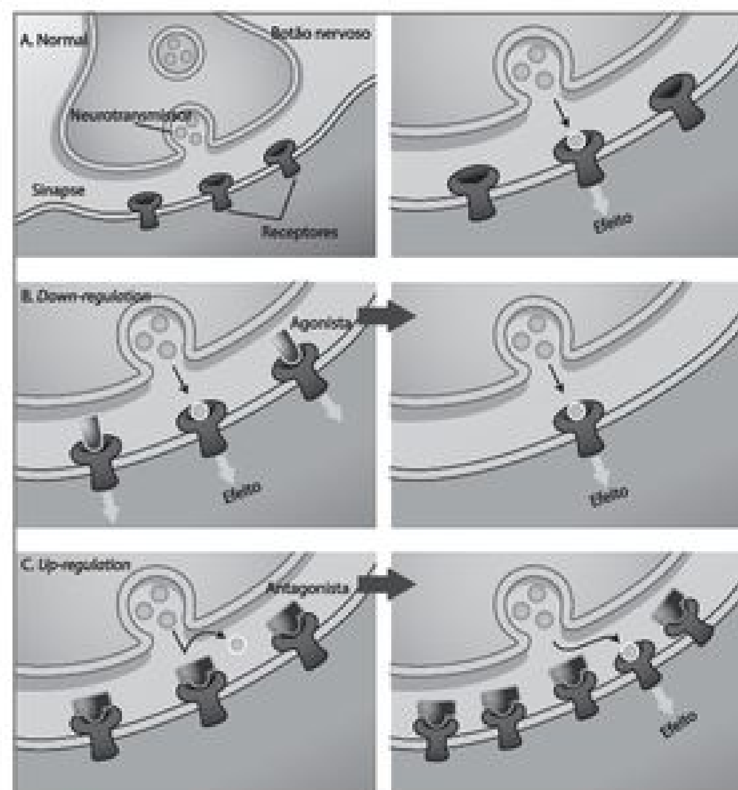


Figura 19. ***Up-regulation* e *down-regulation*.**
Fonte: Raffa, 2004.

BIBLIOGRAFIA

1. Arunlakshana O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. Brit J Pharmacol 1959; 14:48.
2. Colquhoun D. The quantitative analysis of drug-receptor interactions: a short history. Trends in Pharmacological Sciences 2006; (3)27.
3. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
7. Leff P. The two-state model of receptor activation. TiPS 1995; 16.
8. Raffa RB, Rawls S, Beyzarov E. Netter's illustrated pharmacology. Teterboro: Icon Learning, International Student Edition, 2004.
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
10. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5.ed. London: Hodder Arnold, 2008.

3

FARMACOCINÉTICA

INTRODUÇÃO

A farmacocinética estuda todos os processos que controlam a ação terapêutica. Especificamente, a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção das drogas.

Quando uma droga é administrada, ela é absorvida ao compartimento central e lá pode estar na forma livre ou ligada a proteínas; pode sofrer biotransformação; ser estocada em tecidos de reserva (p.ex., tecido adiposo); ligar-se aos receptores ou até mesmo a sítios de ação não desejados; por fim, pode ser excretada.

ABSORÇÃO

Conceito geral de absorção: ocorre quando uma droga X atinge a circulação (venosa ou linfática). A administração endovenosa é uma exceção.

Para ocorrer absorção, a condição mais básica é a solubilidade. Se a droga não for solúvel (em água), não é absorvível. Um exemplo é o $MgSO_4$, que não é absorvido, por isso tem grande importância como laxativo osmótico. Além disso, deve ter certo grau de lipossolubilidade para atravessar as barreiras hidrofóbicas.

Vias de entrada

As quatro principais maneiras para uma droga atravessar as membranas celulares estão ilustradas na Figura 1.

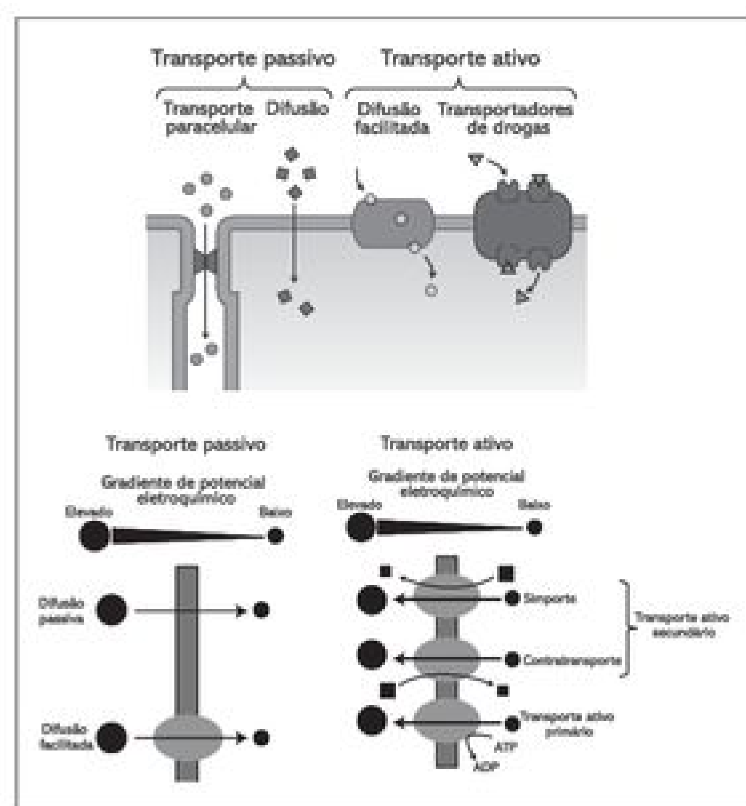


Figura 1. Vias de entrada de drogas nas células.
Fonte: Goodman et al., 1996.

- Difusão simples
  - A droga passa pela "fase lipídica" da membrana; portanto, a droga X deve ser lipofílica.
  - A droga vai a favor do gradiente de concentração e depende do coeficiente de partição óleo-água:

$$K = \frac{[X]_{óleo}}{[X]_{água}}$$

    Quanto maior K, maior a lipofilia.
  - A Figura 2 mostra o perfil de concentração da droga no compartimento extracelular, intracelular e na membrana, conforme a solubilidade lipídica da droga.

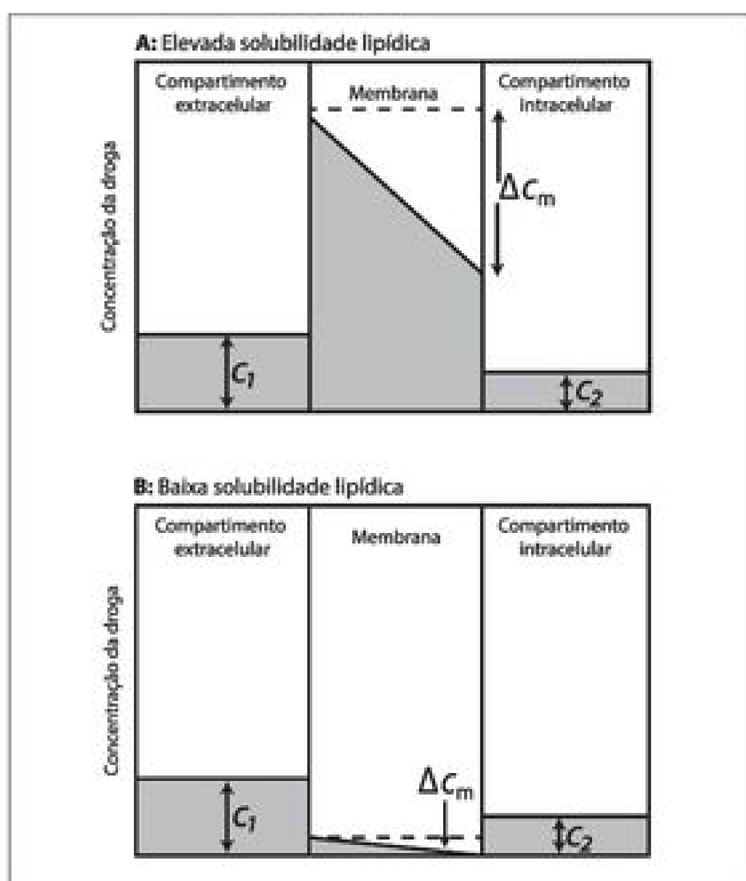


Figura 2. Perfil de distribuição de drogas conforme sua lipofilia.
Fonte: Rang et al., 2012.

- Difusão facilitada
  - A favor da diferença de potencial eletroquímico; processo saturável.
- Canais de membrana
  - A droga passa pela "fase aquosa" da membrana; portanto, a droga X deve ser hidrofílica, ter tamanho compatível com o poro do canal e carga compatível.
- Pinocitose
  - Incorporação da droga por pseudópodes.

Importância do pH na absorção de drogas

As drogas, em sua maioria, são eletrólitos fracos, ou seja, são ácidos ou bases fracas e, dependendo do pH, estão na forma ionizada (polar) – não passam na membrana lipídica – e na forma não ionizada/molecular (apolar).

Regra prática: bases são melhor absorvíveis em meio básico, e ácidos, em meio ácido.

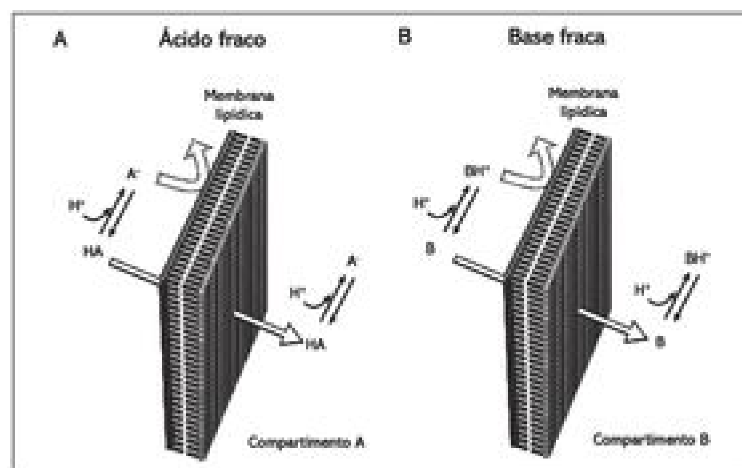


Figura 3. Efeito do pH na absorção de drogas.
Fonte: Harvey, 2008.

- Exemplo: a lidocaína é substância básica e deve estar na forma molecular para penetrar nos neurônios (mais detalhes, ver Capítulo 21 – "Anestésicos locais"). No caso do abscesso, a lidocaína é pouco efetiva, pois, em decorrência do acúmulo inflamatório, o meio está ácido e a lidocaína fica ionizada, não sendo absorvível.
- Exemplo: intoxicação por aspirina (ácido fraco). O que fazer com o pH urinário para tratar o paciente? Uma boa solução é alcalinizar a urina, pois, assim, a aspirina estará na forma ionizada e não será reabsorvida (mais bem excretada).

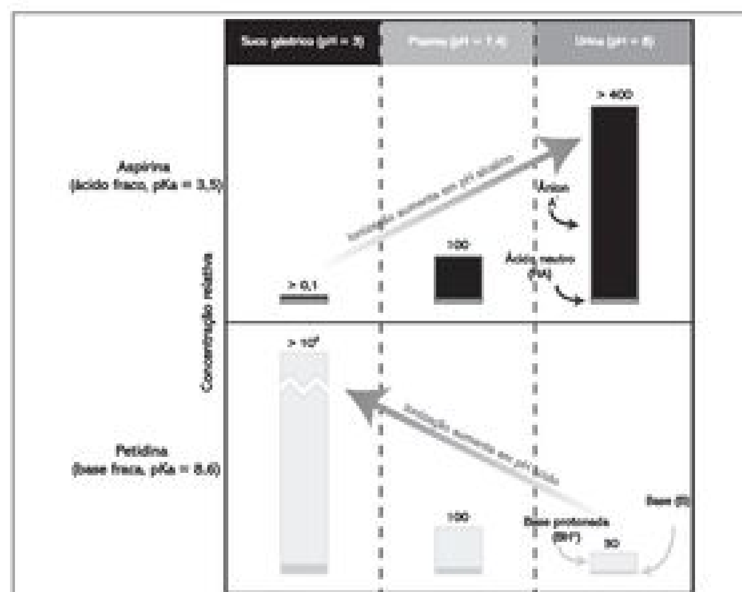


Figura 4. Influência do pH na distribuição corpórea de drogas.
Fonte: Rang et al., 2012.

- Exemplo: a estricnina tem pKa = 8 e é um estimulante do sistema nervoso central (SNC) (inibe vias inibitórias mediadas por glicina). Em um experimento, comparou-se o efeito da droga aplicada no estômago (pH = 1) e no duodeno (pH = 8). Quando injetada no estômago, mesmo após 30 minutos, não houve efeito. Já quando injetada no duodeno, após 4 minutos, o animal de experimentação teve convulsão induzida por estímulo externo. Conclusão: a estricnina foi absorvida no duodeno, no qual o pH é básico em razão do seu pKa elevado (caráter de base fraca).
- Exemplo: uma droga X é um ácido fraco da forma HA e sofre ionização em A^- e H^+. A constante desse processo tem pKa = 4,4. O pH do plasma sanguíneo é 7,4 e do suco gástrico é 1,4, e esses compartimentos estão separados por uma membrana lipídica. Apenas a droga na forma molecular (HA) consegue passar a membrana lipídica. Ou seja, a concentração da droga no plasma e no suco gástrico é a mesma no equilíbrio. Definindo-se como 1 mol a quantidade de HA no plasma, pela equação de Henderson-Hasselbalch

$$pH = pK + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

então,

$$7{,}4 = 4{,}4 + \log\frac{[A^-]}{[HA]} \Rightarrow [A^-] = 1000[HA]$$

ou seja, há 1.000 de A^-. Já no suco gástrico, o raciocínio é análogo: se há 1 de HA, tem-se

$$1{,}4 = 4{,}4 + \log\frac{[A^-]}{[HA]} \Rightarrow [A^-] = 0{,}001[HA]$$

ou seja, tem-se 0,001 de A^-. Observe que a soma da quantidade de matéria no plasma é 1001 e no suco gástrico é 1,001. Em razão da diferença de pH, ocorreu um enjaulamento iônico (*in trapping*) no plasma.

In trapping *(enjaulamento iônico)*

Como o equilíbrio é feito em relação à forma molecular, a diferença de pH entre dois compartimentos pode levar ao enjaulamento de muitos íons (Figura 5). A seguir, veremos mais exemplos de *in trapping*.

Vias de administração de drogas

Há várias formas de se administrar uma droga, e cada uma delas apresenta sua vantagem e desvantagem. Um conceito importante é a biodisponibilidade, termo utilizado para indicar a fração da dose que chega ao sítio de ação ou ao fluido biológico pelo qual a droga tem acesso ao sítio de ação. De forma mais simples, é a fração de droga não metabolizada, que, por qualquer via, atinge a circulação sistêmica.

A biodisponibilidade (F) é sempre menor ou igual a 1.

Pode-se definir a biodisponibilidade absoluta, que é a razão da área sob a curva (ASC ou AUC) via oral sobre a área sob a curva endovenosa. No entanto, o medicamento deve ser administrado na mesma dose. Caso não tenham sido dados na mesma dose, pode-se calcular da seguinte forma:

$$F = \frac{ASC_{VO} \cdot Q_{EV}}{ASC_{EV} \cdot Q_{VO}}$$

A Figura 6 ilustra as fases da droga conforme o tempo. A área sob a curva é utilizada para o cálculo da biodisponibilidade.

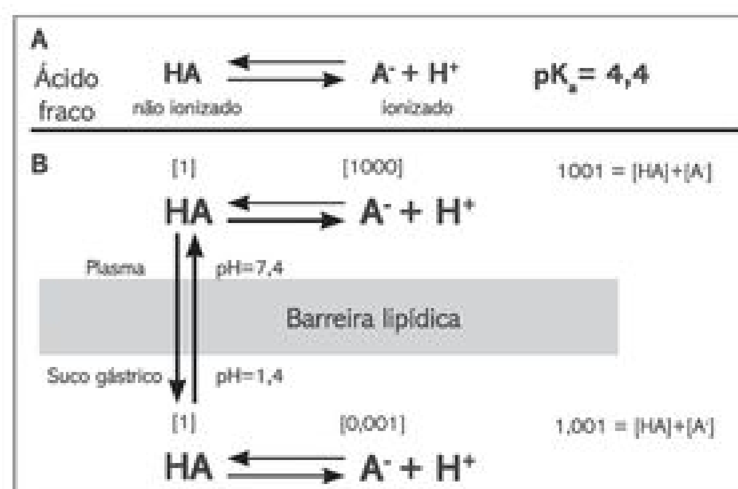


Figura 5. Enjaulamento iônico – efeito do pH.
Fonte: Goodman et al., 1996.

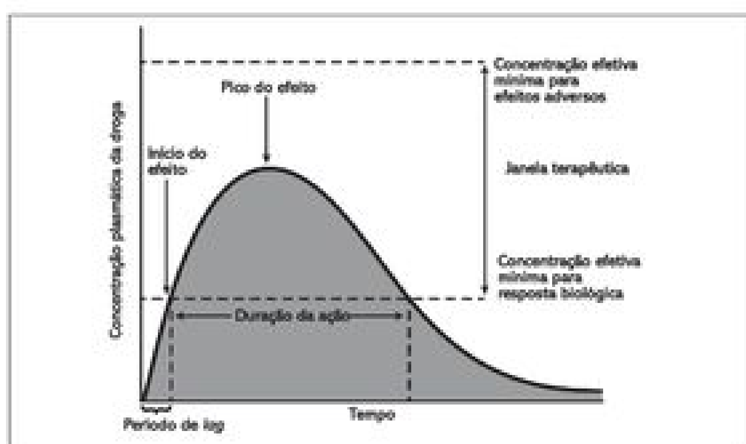


Figura 6. Concentração plasmática da droga após a administração oral.
Fonte: Goodman et al., 1996.

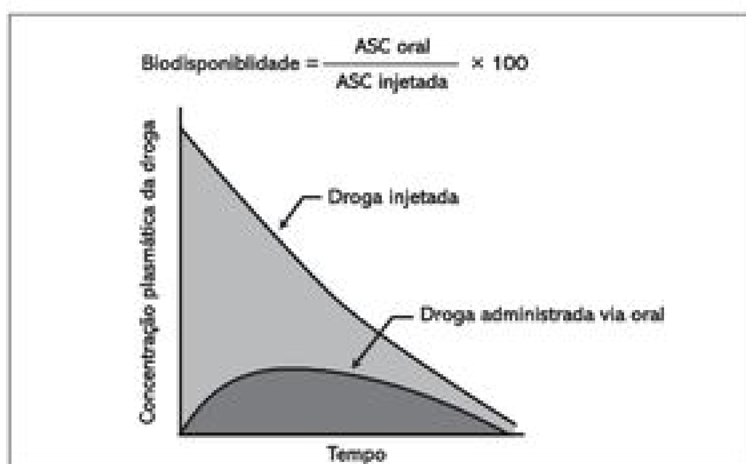


Figura 7. Cálculo da biodisponibilidade absoluta.
Fonte: Harvey, 2008.

Como exemplo, uma droga dada por via oral precisa ser absorvida pelo trato gastrointestinal. Quando essa droga passa pelo fígado, pode ser metabolizada (metabolismo de primeira passagem) ou excretada pela bile (eliminação pré-sistêmica). Ao atingir a circulação sistêmica, a dose efetiva é muito menor do que a administrada, ou seja, a biodisponibilidade, nesse caso, é menor do que 1 e depende de vários fatores.

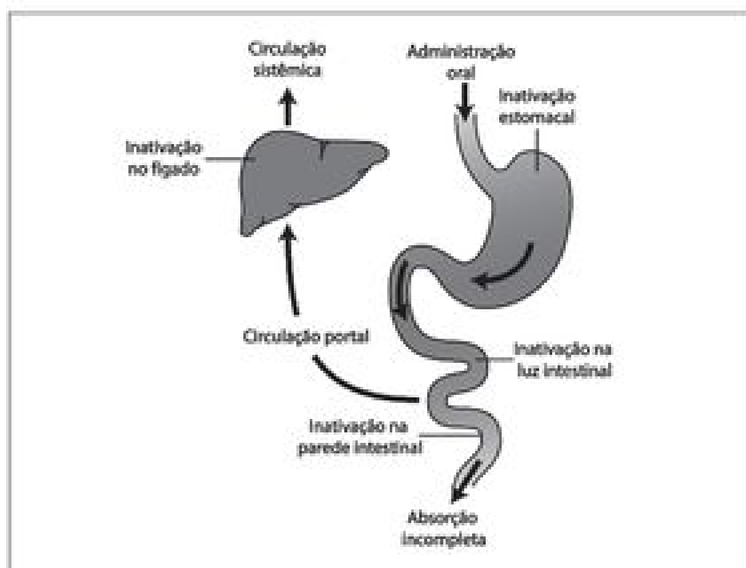


Figura 8. Caminho da droga administrada via oral até atingir a circulação sistêmica.

Fonte: Ritter et al., 2008.

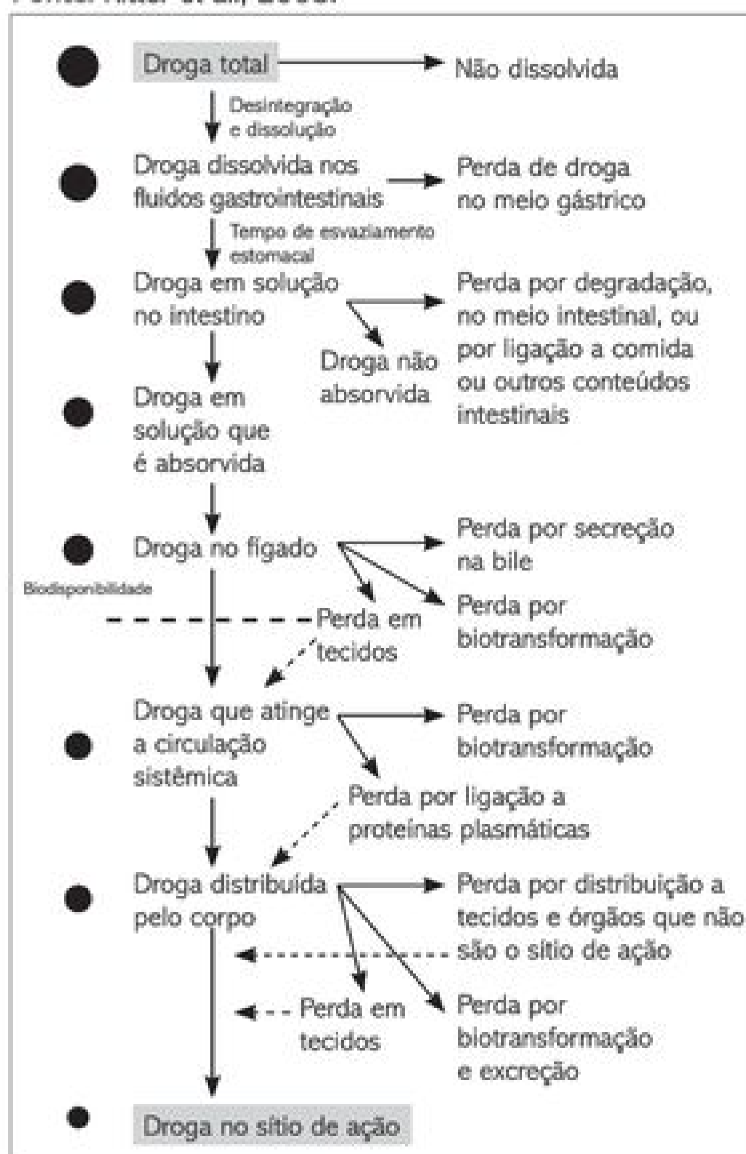


Figura 9. Perdas ocorridas até atingir o local de ação.

Quando o metabolismo de primeira passagem é muito elevado, podem-se utilizar outras vias, como a sublingual ou retal, que escapam da circulação portal.

Comparação entre as vias oral (enteral) e parenteral

A ingestão oral é o método mais comum de administração, além de ser o mais seguro, conveniente e mais econômico. Tem como desvantagens absorção limitada de algumas drogas, indução de vômito por irritação da mucosa do trato gastrointestinal (TGI), destruição por algumas enzimas digestivas ou pelo baixo pH gástrico, alteração da absorção pela alimentação (dieta), biodisponibilidade absoluta frequentemente menor que 1 e necessidade de colaboração do paciente. A biodisponibilidade pode aumentar caso se utilizem drogas com nanoformulações, principalmente quando a taxa de dissolução é o fator limitante. Um medicamento produzido por meio da nanotecnologia pode não ter sua biodisponibilidade

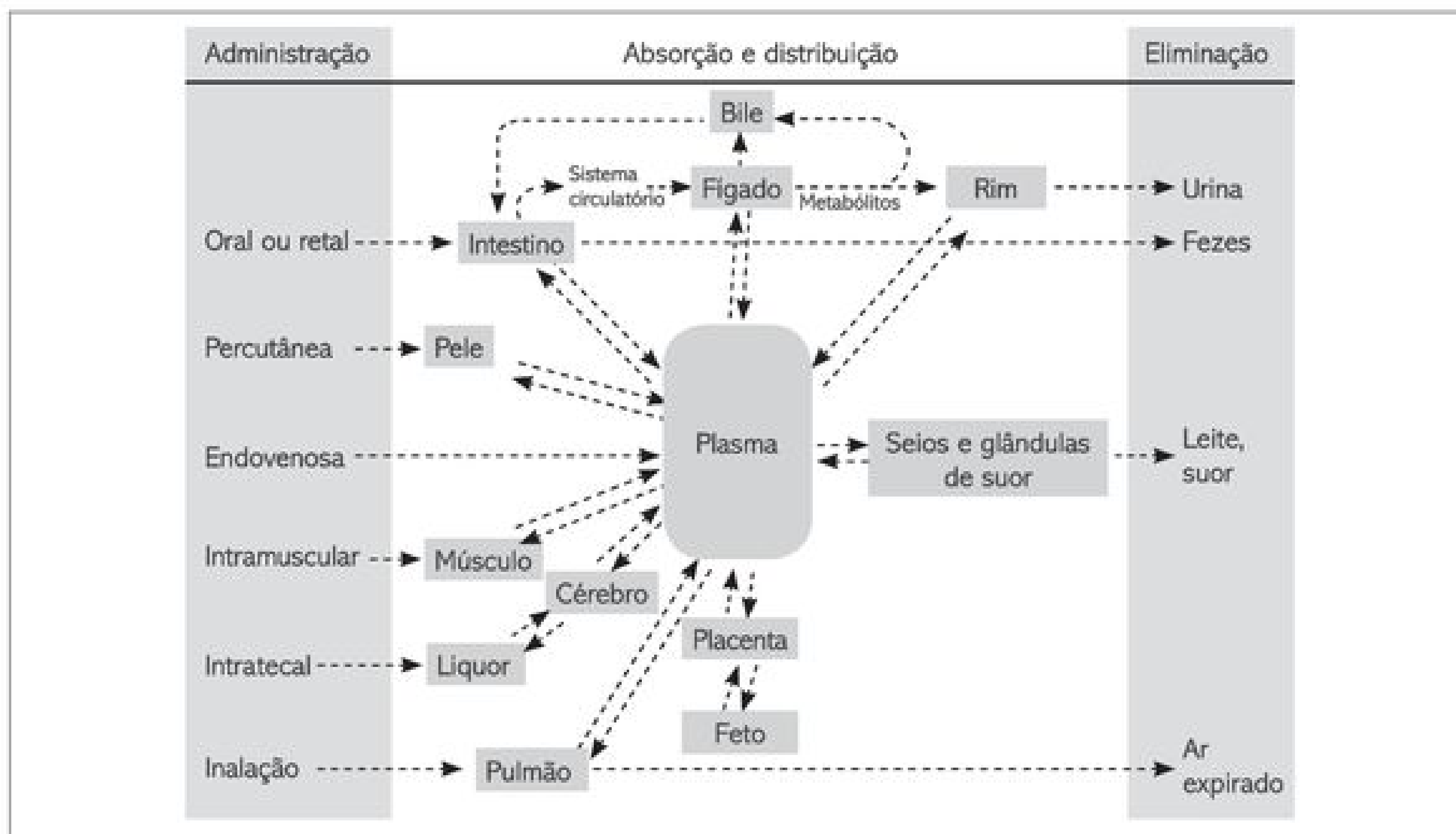


Figura 10. **Vias de administração e excreção de drogas.**
Fonte: Rang et al., 2012.

Tabela 1. **Algumas características das vias comuns de administração de drogas**

Via	Padrão de absorção	Utilização	Limites e precauções
Endovenosa	Absorção evitada Efeitos potencialmente imediatos Adequado para grandes volumes, substâncias irritantes ou soluções complexas, quando diluídas	Valorizada em uso de emergência Permite titular a dose Geralmente necessária para drogas compostas por peptídeos ou proteínas de alto peso molecular	Risco aumentado de efeitos adversos Deve-se ter como regra a injeção lenta Inadequada para soluções oleosas ou pouco solúveis
Subcutânea	Diretamente da solução aquosa Lenta e sustentada de preparações repositórias	Adequada para suspensões pouco solúveis e instilação de implantes de liberação lenta	Inadequada para grandes volumes Pode ocorrer dor e/ou necrose por causa de substâncias irritantes
Intramuscular	Diretamente da solução aquosa Lenta e sustentada de preparações repositórias	Adequada para médios volumes, soluções oleosas e de algumas substâncias irritantes Apropriada para autoaplicação (p.ex.: insulina)	Não usada durante terapia anticoagulante Pode interferir na interpretação de certos exames diagnósticos (p.ex.: creatina quinase)
Oral	Variável, dependente de muitos fatores	Via mais conveniente e econômica; geralmente mais segura	Requer aceitação pelo paciente Biodisponibilidade potencialmente incompleta ou errática

Fonte: Goodman et al., 1996.

alterada em função dos alimentos, com aumento da taxa de dissolução da droga, com consequente redução do *lag* de absorção por via oral (VO).

Já as injeções parenterais têm algumas vantagens, como entrega da droga em sua forma ativa, disponibilidade mais rápida da droga na circulação e não necessidade de ajuda ou de colaboração do paciente. Entretanto, têm como desvantagens necessidade de antissepsia, dor no processo e dificuldade dos próprios pacientes de se automedicarem.

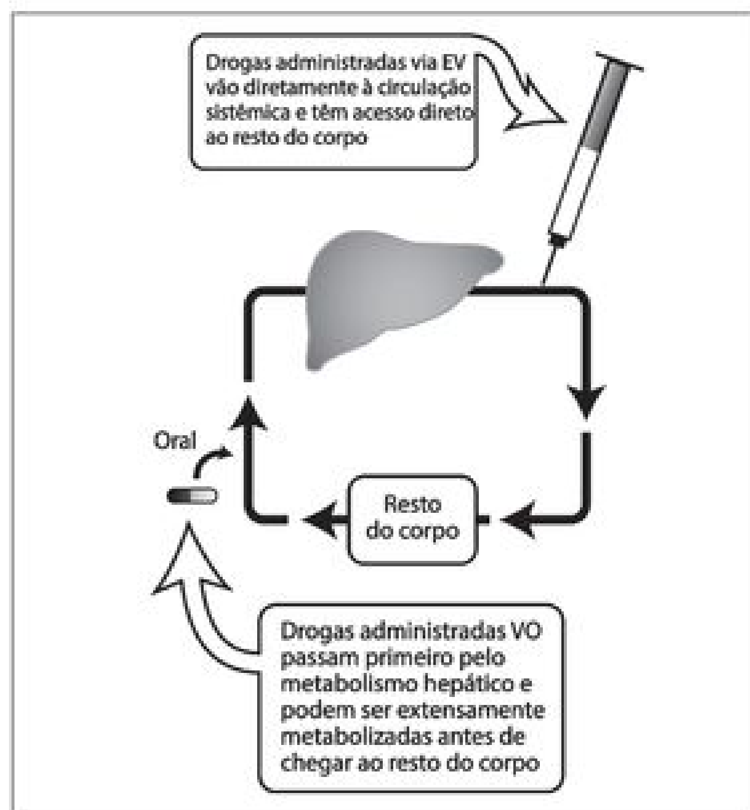


Figura 11. Comparação entre administração oral e endovenosa.
Fonte: Harvey, 2008.

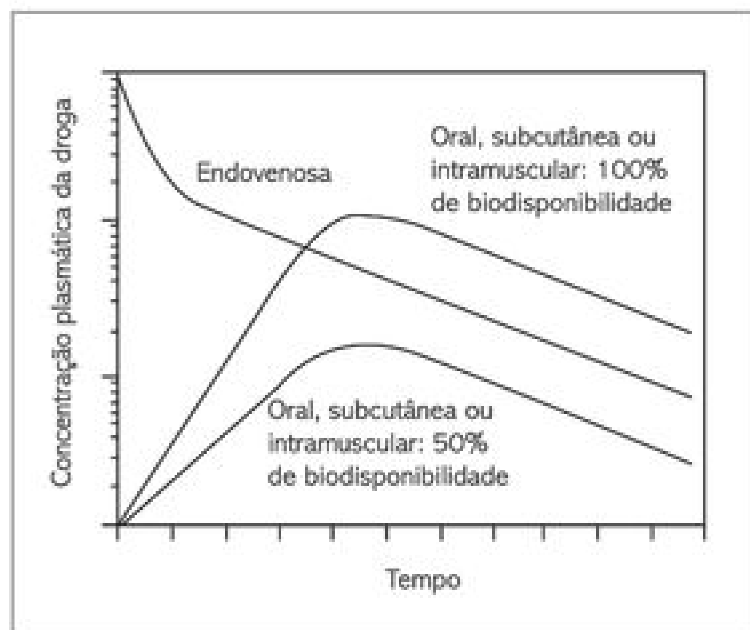


Figura 12. Perfil farmacocinético de drogas administradas de forma endovenosa e parenteral – efeito da biodisponibilidade.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Administração oral

A absorção no TGI é governada por vários fatores como a área de absorção, o fluxo sanguíneo, o estado físico da droga, sua solubilidade em água e concentração no sítio de absorção. Para drogas sólidas, a sua dissolução limita a absorção. Drogas ácidas, embora sejam mais bem absorvidas em pH ácido, são mais absorvidas no intestino do que no estômago. Isso se deve a maior área de absorção. Dessa forma, qualquer fator que acelere o esvaziamento gástrico irá aumentar a taxa de absorção da droga.

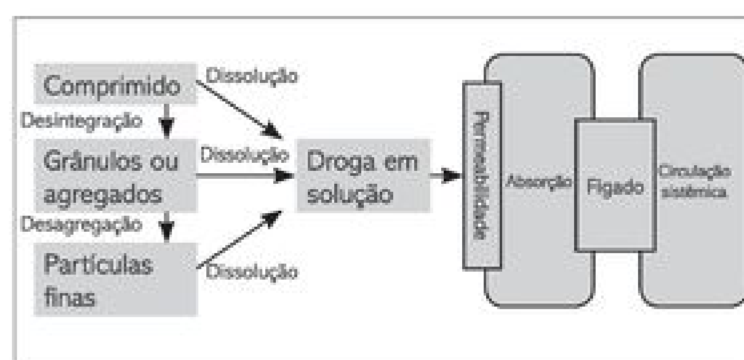


Figura 13. Absorção de drogas sólidas.

Administração sublingual

A absorção da mucosa oral tem importância para algumas drogas, mesmo que a área de absorção seja pequena. A drenagem sanguínea direciona-se para a veia cava superior, não passando pela circulação porta-hepática, protegendo a droga do metabolismo de primeira passagem. Um exemplo de droga é a nitroglicerina, que é altamente solúvel em lipídios e não é iônica, sendo absorvida na mucosa oral.

Absorção transdérmica

Não são todas as drogas que penetram intactas na pele. Aquelas que penetram dependem da área de pele em contato e da solubilidade lipídica, pois a epiderme age como barreira. A derme, ao contrário, é permeável a muitos solutos.

Administração retal

Cerca de 50% da droga absorvida no reto não passará pela circulação porta na primeira passagem. Outro fato importante é a ausência de algumas CYP no intestino inferior, que estão presentes no intestino superior. No entanto, algumas drogas podem lesar a mucosa retal e não ser absorvidas totalmente.

Injeção parenteral

Endovenosa

As substâncias são entregues de forma rápida e importante, por exemplo, na indução de anestesia. Reações adversas podem ocorrer por administrar grandes doses rapidamente. Drogas oleosas ou que precipitam no sangue ou causam hemólise não devem ser administradas por via endovenosa.

Quando o *bolus* é administrado, há duas fases típicas, mostradas na Figura 14. A primeira é a fase de distribuição, e a segunda, de eliminação. Cada uma delas apresenta uma cinética própria.

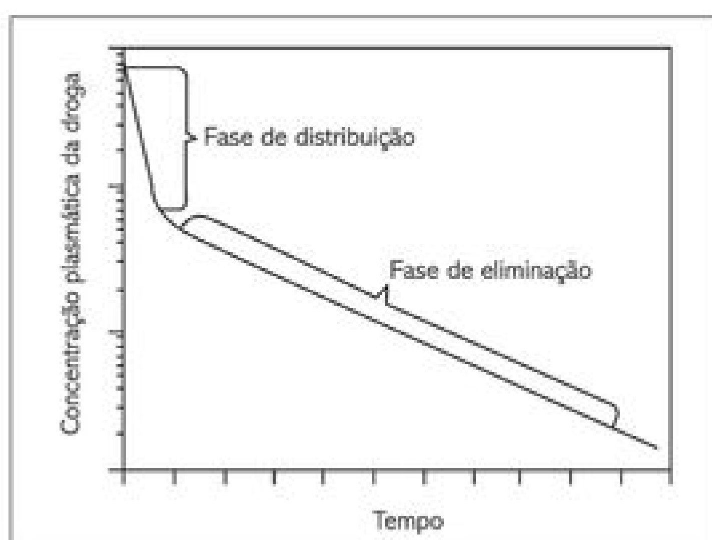


Figura 14. Administração de droga como *bolus* de forma endovenosa.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Subcutânea

Somente drogas que não causem irritação na pele podem ser administradas por esta via, caso contrário, haverá muita dor e até necrose tissular. A taxa de absorção é praticamente constante e lenta para produzir um efeito mantido. Caso seja coadministrada com um vasoconstritor (p.ex., norepinefrina), a absorção será mais lenta – isso é particularmente útil para anestésicos locais, por exemplo.

Intramuscular

A absorção de substâncias aquosas é muito rápida no músculo. Alguns fatores alteram a absorção, como fluxo de sangue, temperatura, massagem e realização de exercício.

Intrarterial

Algumas substâncias são injetadas diretamente na artéria para direcionar o efeito a um órgão ou tecido, como no tratamento de alguns cânceres, no caso de alguns agentes diagnósticos (p.ex., albumina marcada com tecnécio); e, por exemplo, na terapia antitrombótica.

Intratecal

É particularmente útil no tratamento de neoplasias do SNC ou de infecções agudas. Permite a administração de substâncias que não passariam pela barreira hematoencefálica ou que concentrariam a droga no SNC (sem espalhar para todos os tecidos).

Absorção pulmonar

Desde que não causem irritação, drogas gasosas ou voláteis podem ser inaladas e absorvidas pelo epitélio pulmonar e das membranas mucosas da árvore respiratória. Como a área pulmonar é grande, o acesso à circulação sistêmica é rápido. Isso evita o metabolismo hepático de primeira passagem e pode ser extremamente útil no caso de doenças pulmonares.

Aplicação tópica

A absorção na pele depende muito da característica do fármaco (deve ser lipofílico) e também do fluxo sanguíneo.

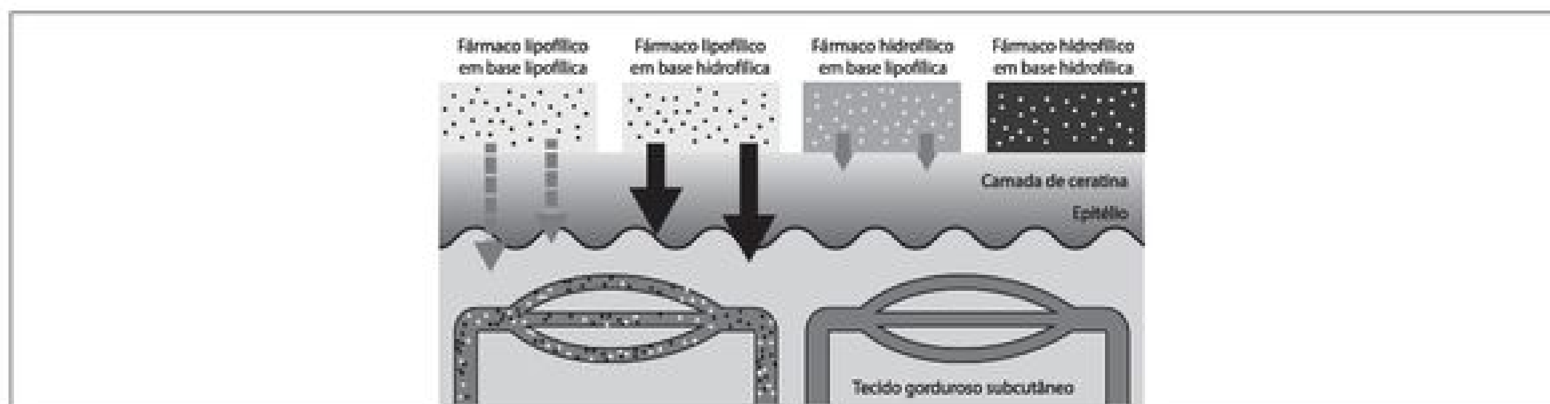


Figura 15. Perfil de absorção de drogas quando aplicadas topicamente.

Membrana mucosa

A absorção em mucosas (nasofaringe, orofaringe, vagina, cólon, uretra, bexiga urinária, etc.) é muito rápida e útil para efeitos locais. Eventualmente, em razão da rápida absorção, podem ocorrer efeitos sistêmicos.

Olho

Útil para efeitos locais. Embora haja absorção sistêmica através do canal nasolacrimal, grande parte da droga age localmente. Se estiver na forma de colírio, a ação em geral é rápida. No entanto, se encontrar na forma de uma suspensão oleosa ou pomada, a duração do efeito é prolongada.

Glicoproteína P

A glicoproteína P encontra-se presente na borda em escova da membrana do túbulo renal, nos canalículos biliares, nos pés vasculares dos astrócitos, em microvasos cerebrais e no TGI. Ela é responsável pela excreção de algumas drogas que adentram a célula (bomba de efluxo). Tem grande importância clínica, pois, se está inibida, os níveis de drogas subirão muito e podem chegar a níveis tóxicos. A fruta toranja possui substâncias capazes de inibir a glicoproteína P e alterar os níveis de várias drogas, com destaque a antiarrítmicos e anticoagulantes. Ao contrário, para aumentar os níveis de uma droga no SNC, por exemplo, pode-se inibir a glicoproteína P (caso a droga seja substrato dessa proteína), para que se consigam níveis terapêuticos da droga no encéfalo. Em outros casos, pode tornar a concentração de uma droga menor, sendo ineficaz o tratamento – resistência à droga, principalmente para quimioterápicos contra neoplasias.

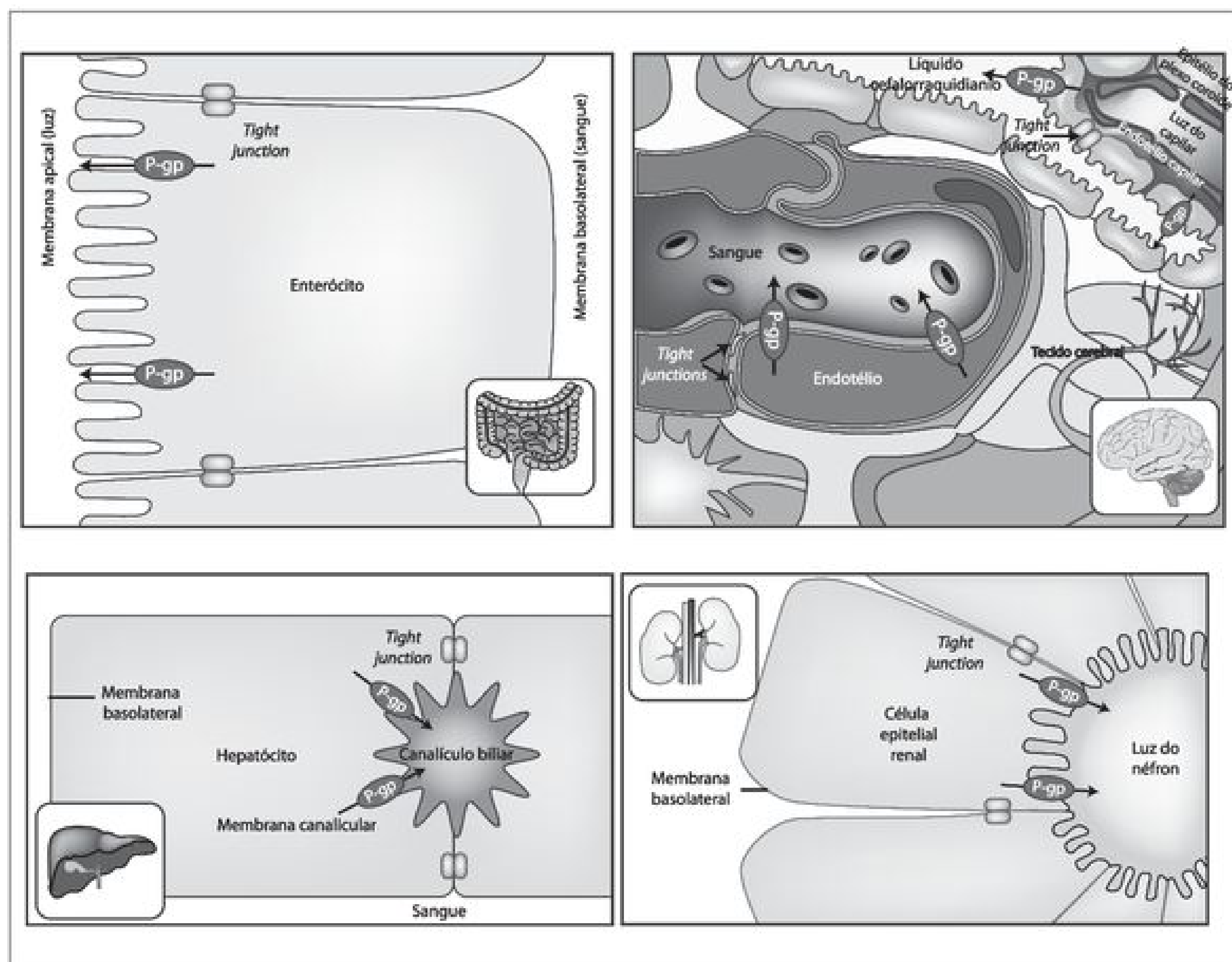


Figura 16. Distribuição das glicoproteínas P no corpo.
Fonte: Wessler et al., 2013.

DISTRIBUIÇÃO E DIFUSÃO

Vários fatores alteram a distribuição de drogas.

Barreiras que modulam a difusão de substância

As barreiras hematoencefálica (endotélio não fenestrado discrimina substâncias polares), hematoliquórica e hematoplacentária impedem a entrada de substâncias polares (na forma ionizada). Ou seja, se a intenção é que uma droga entre no SNC, deve-se utilizar uma droga apolar (Figura 17).

Ligação a proteína

Vários fármacos ligam-se a proteínas. A quantidade de ligação depende de três fatores: concentração do fármaco livre, afinidade pelos sítios de ligação e concentração de proteínas.

A albumina é uma proteína importante, pois é alvo de ligação de várias drogas, podendo haver competição entre elas.

Exemplo: a varfarina, tem 99% de suas partículas ligadas a proteínas. Apenas a forma livre, 1%, não está ligada à proteína e exerce o efeito. Se, de 99% for para

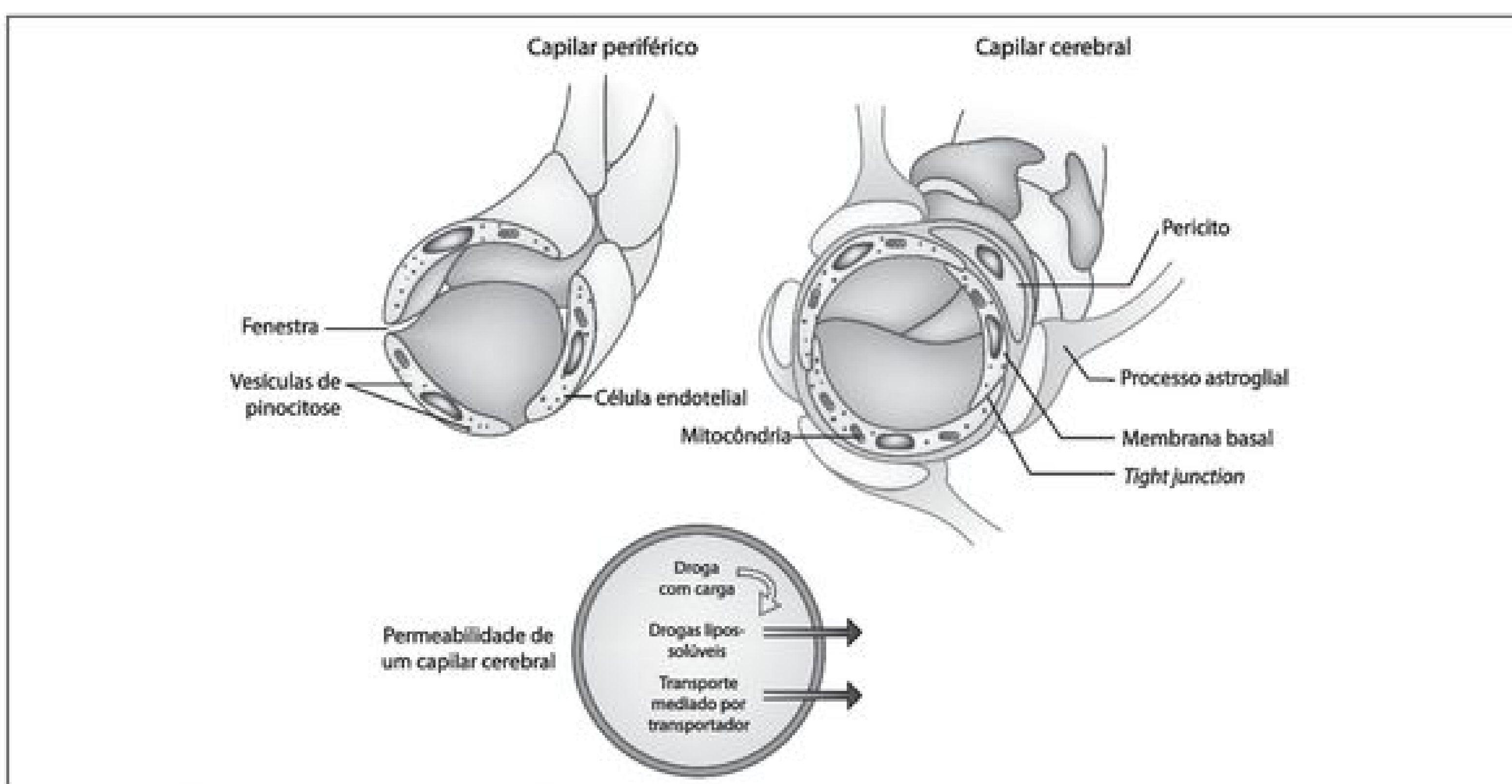


Figura 17. Efeito da barreira hematoencefálica na absorção de drogas.
Fontes: Golan e Tashjian Jr., 2012, e Harvey, 2008.

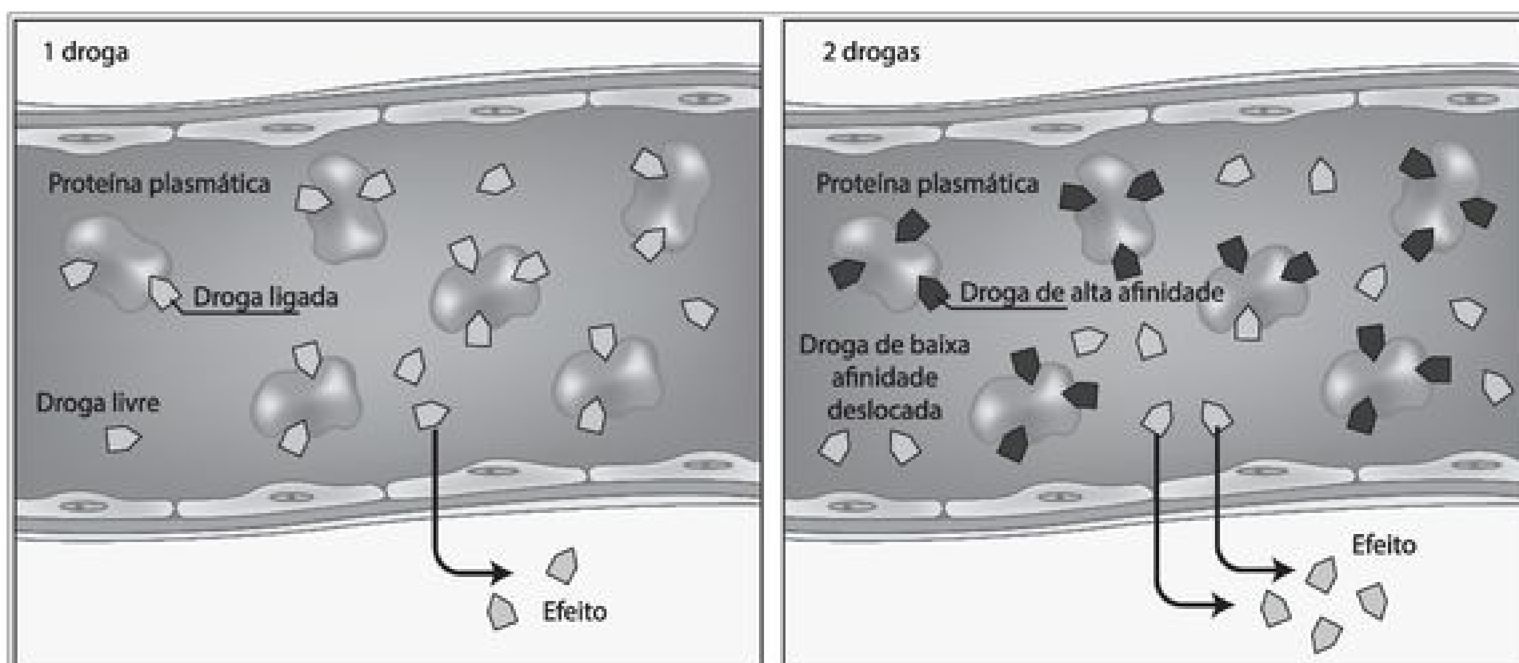


Figura 18. Competição por ligação a proteínas. Observe o aumento da concentração da droga A quando a B está presente.
Fonte: Raffa et al., 2004.

98,5% por alguma alteração do sistema (competição por outros fármacos, redução das proteínas, etc.), há aumento de 50% da dose efetiva, o que pode ser fatal.

Embora o efeito da droga seja menor (só a forma livre exerce ação), a biotransformação e a eliminação renal também são menores quando uma droga está ligada a proteínas.

pH

Como já visto, o pH altera a distribuição de várias drogas e a concentração delas em vários compartimentos.

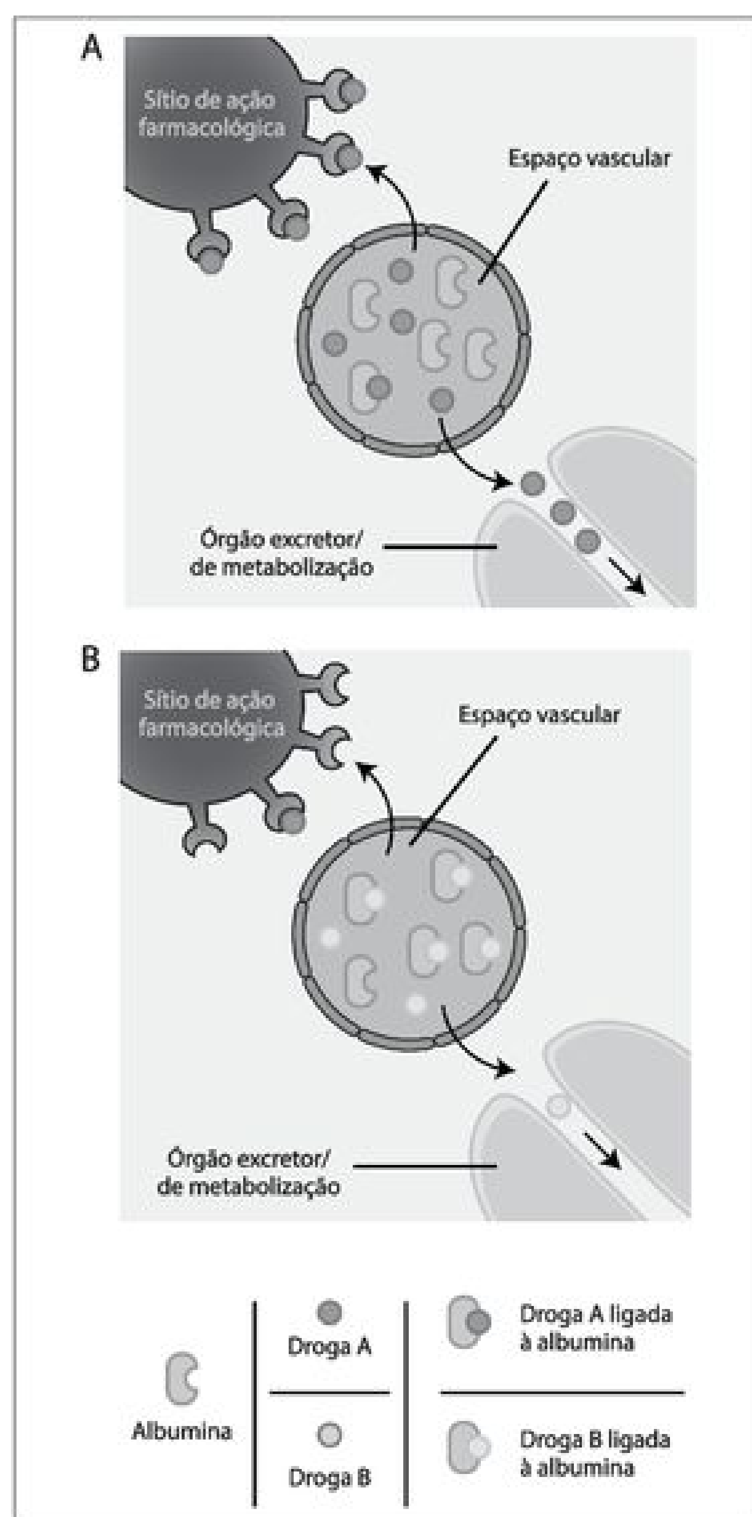


Figura 19. Efeito da afinidade a proteínas plasmáticas. A possui baixa afinidade, e B, elevada afinidade.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Volume de distribuição

O volume de distribuição é aquele em que a dose administrada da droga se distribui. Esse volume não necessariamente corresponderá ao volume plasmático. De certa forma, permite uma noção da capacidade de retenção da droga. O volume plasmático corresponde a aproximadamente 5% do total, o extracelular, a 15% do total e o intracelular, a cerca de 35% do total. O resto é constituído por outros tecidos, dos quais vale destacar o tecido adiposo.

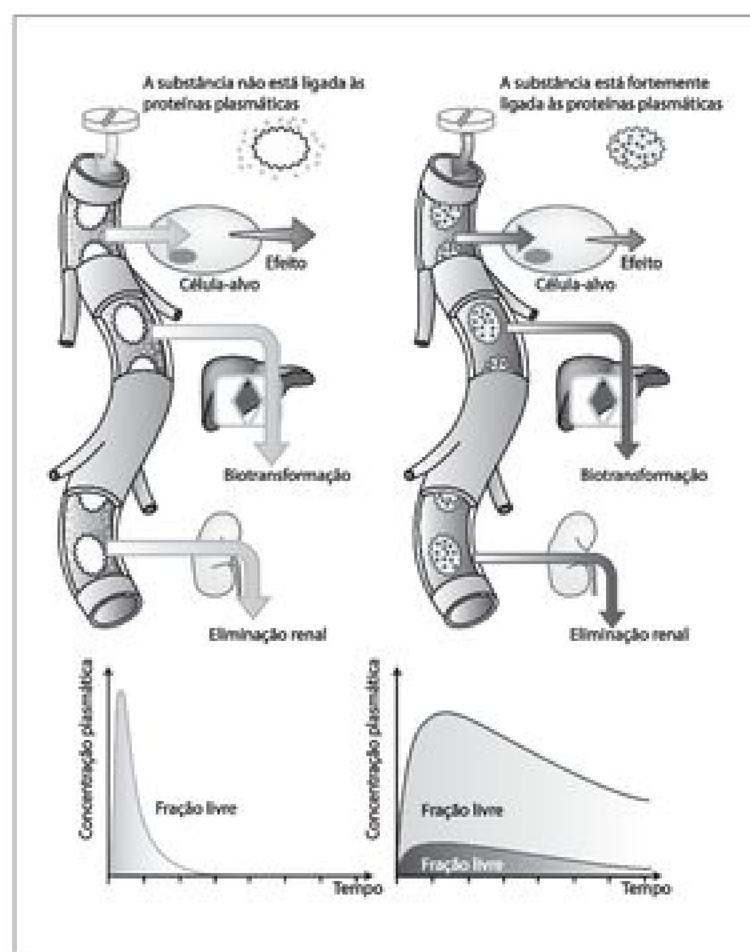


Figura 20. Efeito da afinidade a proteínas plasmáticas sobre a farmacocinética.

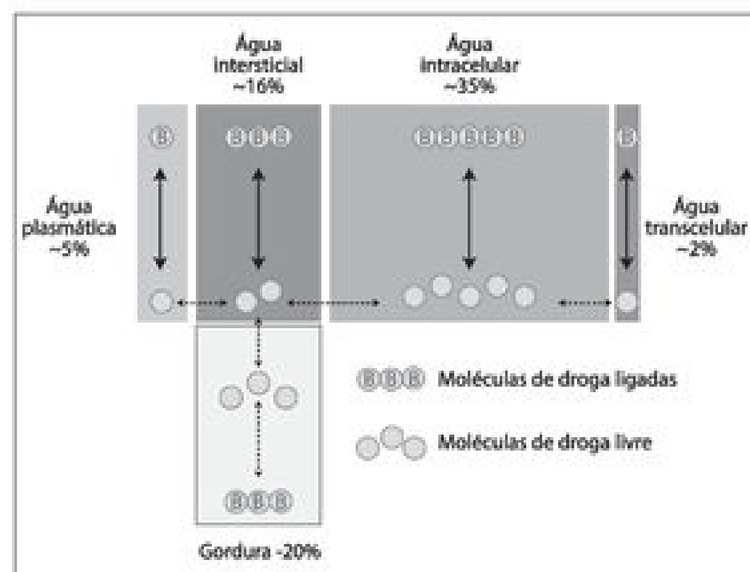


Figura 21. Enjaulamento de drogas no tecido adiposo.
Fonte: Rang et al., 2012.

O tecido adiposo é um grande compartimento apolar. Fármacos com elevado coeficiente de partição óleo:água tendem a acumular no tecido adiposo. Como há baixo suprimento sanguíneo no tecido adiposo, a droga é levada lentamente para a gordura corporal (da mesma forma, é eliminada lentamente). Nota: o osso é um reservatório importante para alguns agentes, como tetraciclinas e metais pesados.

De forma simplificada, a droga pode ficar acumulada em um compartimento por diferença de pH, ligação a proteínas, solubilidade lipídica ou por transporte ativo, como mostrado na Figura 22.

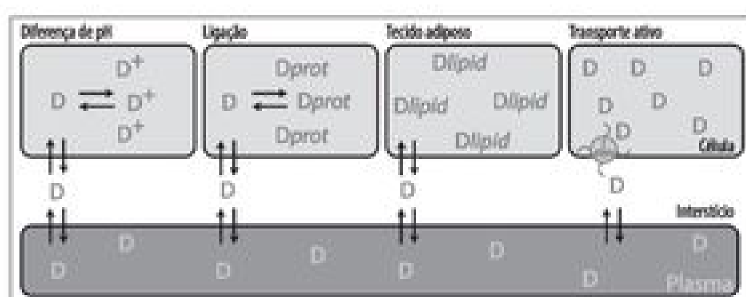


Figura 22. Enjaulamento de drogas.

O volume de distribuição (Vd) é definido como:

$$Vd = \frac{dose}{concentração\ plasmática} = \frac{Q}{C_P}$$

Ao se injetar de forma endovenosa uma dose Q de uma droga, ela irá se distribuir e terá concentração plasmática C_p. O Vd é, portanto, o volume em que essa dose Q se distribui para gerar uma concentração C_p. Ele pode ou não corresponder a um volume fisiológico: se uma droga X propiciar C_p tal que Vd seja muito próximo ao volume plasmático, poder-se-ia inferir que se distribui apenas no intravascular (não se difundiu). Caso Vd seja maior que todo o volume aquoso corpóreo, ele se difundiu para gordura.

Exemplo: o tiobarbitúrico é muito lipofílico e é anestésico geral. Ao injetar EV, vai ao SNC e o deprime rapidamente. Com a recirculação, o tecido adiposo absorve a droga, a C_p cai e o paciente acorda. Como se acumulou no tecido adiposo, com o tempo, vai para a circulação, mas em concentração subanestésica (ressaca barbitúrica). Esse processo trata-se apenas de redistribuição física.

ELIMINAÇÃO

Há grande participação dos rins no processo de eliminação – filtração glomerular e secreção tubular – e reabsorção tubular (caso seja diminuída, a eliminação é aumentada). O *clearance* renal dá a noção de capacidade de excreção. Deve-se destacar a importância do pH urinário na eliminação (Figuras 4 e 23) (drogas ácidas são mais bem excretadas em pH alcalino, assim como drogas básicas são mais bem excretadas em pH ácido). Outro fator importante a considerar é a secreção tubular e a reabsorção, processos dependentes de proteínas, que podem sofrer interação medicamentosa, competição e outros processos que podem alterar toda a eliminação.

O *clearance* renal é definido como:

$$Cl_{renal} = \frac{U_X \cdot \dot{V}}{P_X}$$

em que U é a concentração urinária da droga X, $\dot{V}$ é o fluxo urinário e P é a concentração plasmática da droga. Pode-se calcular o *clearance* renal pela fórmula de Cockcroft-Gault:

$$Cl = \frac{(140 - idade) \cdot massa}{72 \cdot P_{creatinina}} (\times\ 0{,}85,\ se\ mulher)$$

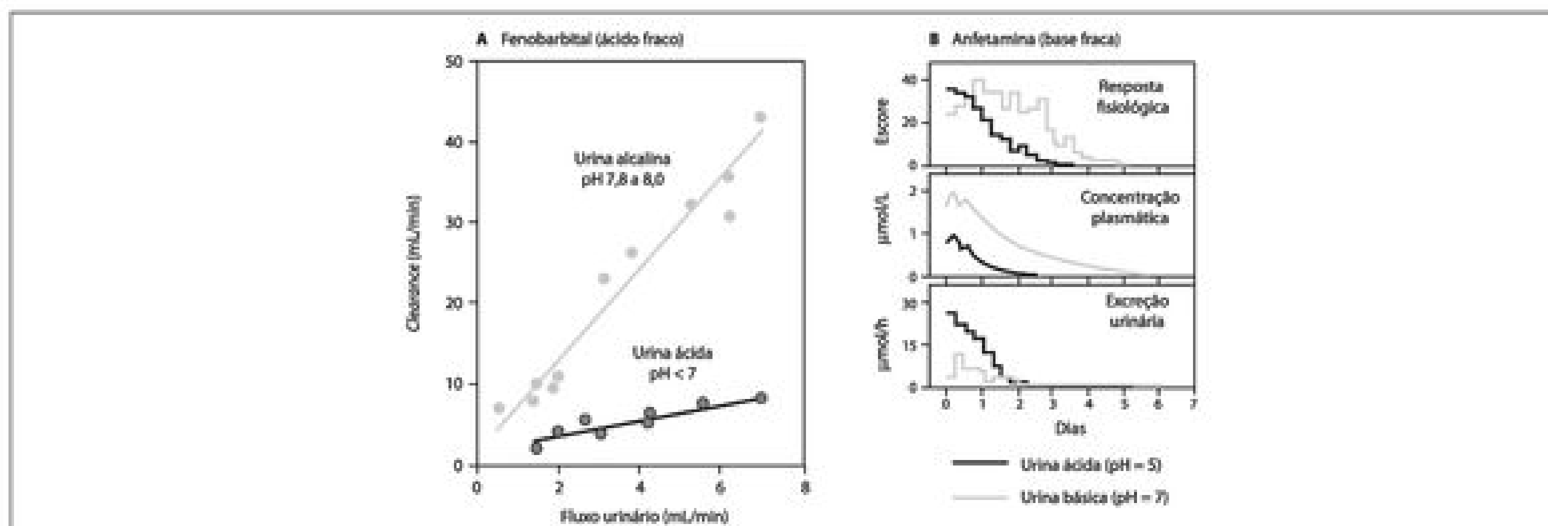


Figura 23. Influência do pH urinário na secreção de drogas.
Fonte: Rang et al., 2012.

Há outros órgãos capazes de eliminar drogas, como o fígado (*clearance* hepático, seja por metabolismo ou por excreção biliar) e o pulmão (*clearance* pulmonar, principalmente para eliminar substâncias voláteis). No caso do fígado, há o ciclo êntero-hepático (Figuras 24 e 25), em que a substância é excretada pelas fezes, mas lentamente.

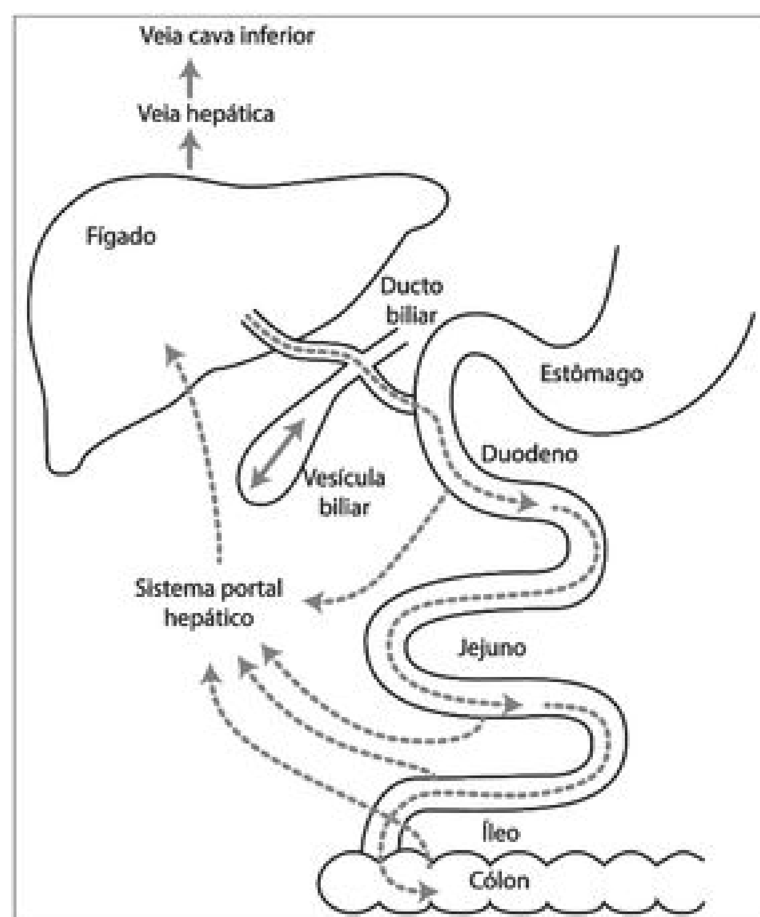


Figura 24. Ciclo êntero-hepático.
Fonte: Curso de farmacologia do Prof. Dr. Gilberto de Nucci (ICB-USP), 2013.

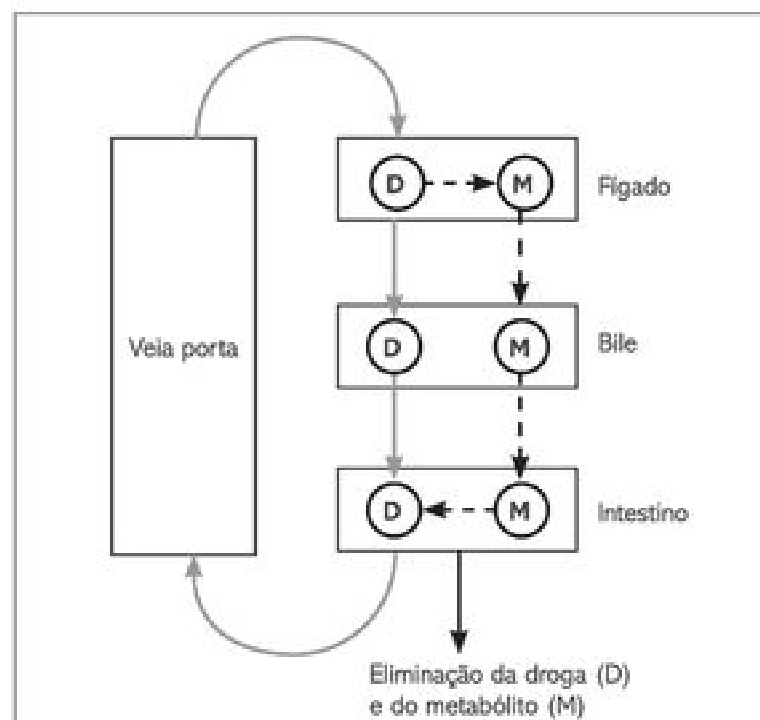


Figura 25. Ciclo êntero-hepático – importância na recirculação de drogas e redução da velocidade de excreção.
Fonte: Rowland e Tozer, 2010.

Cinética de primeira ordem

Medindo-se a concentração plasmática da droga no tempo, observa-se a curva mostrada na Figura 26 na maior parte dos casos.

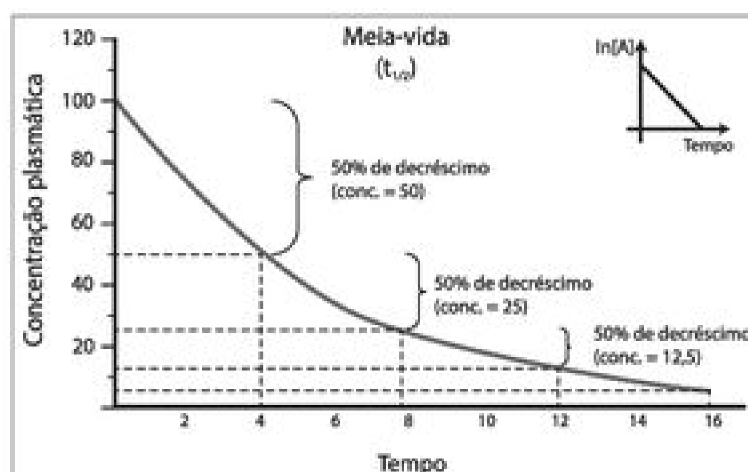


Figura 26. Gráfico de eliminação de drogas que seguem cinética de primeira ordem.

Essa curva corresponde a um processo de primeira ordem que tem como equação a seguinte expressão:

$$C_X(t) = C_X(0) \cdot e^{-kt}$$

em que k é a constante cinética (ou de eliminação). Pode-se utilizar a notação logarítmica na fórmula e obtém-se uma reta de inclinação –k.

Na situação em que a concentração da droga é a metade da concentração inicial, tem-se que:

$$0{,}5C_X(0) = C_X(0) \cdot e^{-kt} \Rightarrow t = t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0{,}693}{k}$$

Dessa forma, se a meia-vida da droga é conhecida, pode-se descobrir o valor da constante de eliminação e vice-versa. A meia-vida de uma droga é o tempo necessário para que a concentração da droga caia pela metade. Após 4 meias-vidas, a eliminação está 94% completa.

O *clearance* total do corpo é a soma de todos os *clearances* (renal, hepático, etc.). De forma geral, o *clearance* pode ser calculado como:

$$Cl = \frac{\phi(Ca - Cv)}{Ca}$$

em que ϕ é o fluxo plasmático, Ca é a concentração na artéria, e Cv, na veia. Ou seja, o *clearance* mede a taxa de desaparecimento de uma substância de certo local. A taxa de eliminação da droga é igual ao *clearance* multiplicado pela concentração da droga:

$$\text{taxa de eliminação} = Cl \cdot C_P$$

Especificamente, a taxa de eliminação pode ser calculada como:

$$\text{taxa de eliminação} = k \cdot Q$$

em que k é a constante de eliminação e Q é a dose da droga. Em termos de volume de distribuição, tem-se que:

$$\text{taxa de eliminação} = k \cdot Vd \cdot C_P$$

Assim, obtém-se

$$k \cdot Vd \cdot C_P = Cl \cdot C_P \Rightarrow Cl = k \cdot Vd$$

ou seja, o *clearance* é igual à constante de eliminação vezes o volume de distribuição.

Caso sejam feitas infusões contínuas da droga a cada tempo de meia-vida, percebe-se que, após 4 meias-vidas, a concentração plasmática fica constante (estado estacionário). Isso ocorre em razão da contínua eliminação da droga. No estado estacionário, a concentração plasmática assume um valor (C_{ss}) e a taxa de eliminação é a igual a taxa de infusão. Chamando de R_0 a taxa de infusão, tem-se que:

$$R_0 = \frac{Q}{t}$$

E como a taxa de eliminação é $Cl.C_{ss}$, pode-se escrever que

$$R_0 = \frac{Q}{t} = Cl \cdot C_{ss}$$

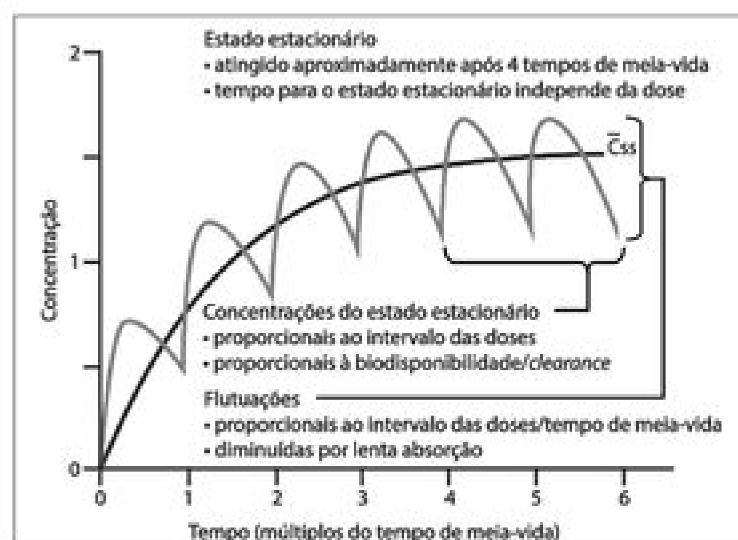


Figura 27. Concentração plasmática de drogas infundidas continuamente.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Nota: em qualquer situação diferente do estado estacionário, tem-se um balanço entre a taxa de infusão e a taxa de eliminação:

$$\frac{dQ}{dt} = R_0 - kQ \Leftrightarrow Vd \cdot \frac{dC_P}{dt} = R_0 - Cl \cdot C_P$$

Nesse caso, pode-se calcular a concentração da droga, utilizando a seguinte expressão em um tempo t qualquer

$$C = C(0) \cdot e^{-kt} + C_{ss}\left(1 - e^{-kt}\right)$$

Observe que a primeira parcela corresponde à eliminação, e a segunda parcela, à infusão.

Caso não se queira esperar tanto tempo (4 meias-vidas) para chegar à concentração desejada, pode-se usar uma dose de ataque, que corresponde à dose necessária para, de imediato, atingir a concentração plasmática desejada. Essa dose deve corresponder ao volume de distribuição da droga, ou seja,

$$Q = Vd \cdot C_P$$

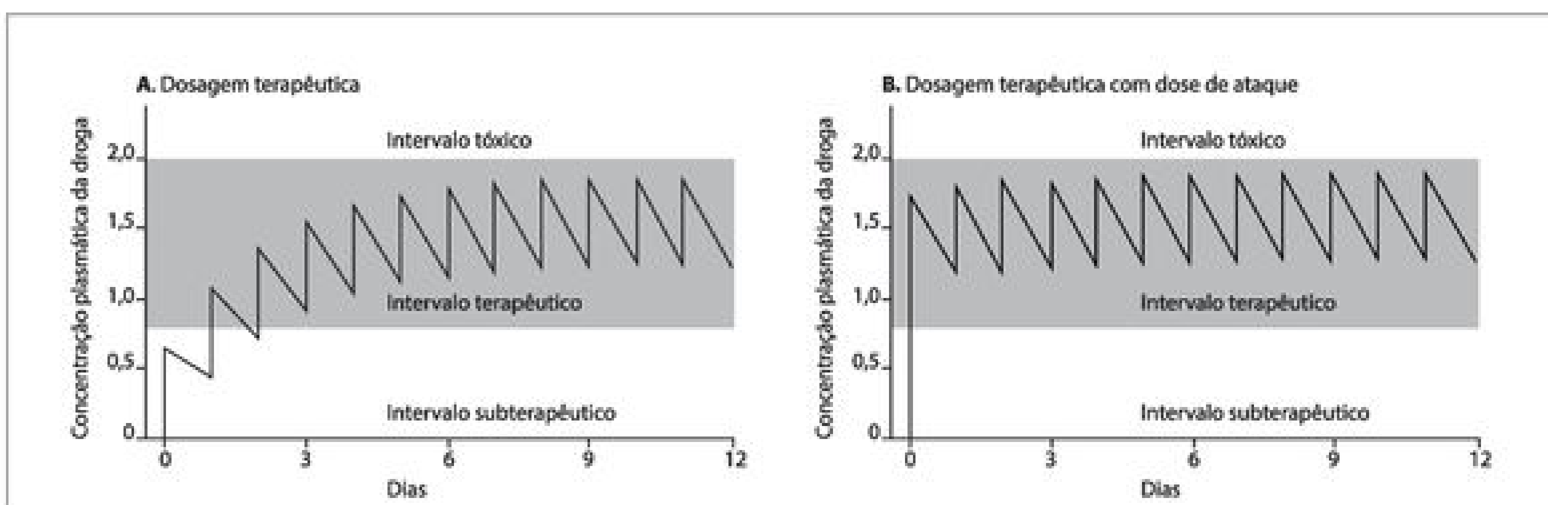


Figura 28. Uso de dose de ataque para se chegar a uma C_{ss} em dose terapêutica.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Importante: aumentar a taxa de infusão (R_0) não altera o tempo para atingir a concentração do estado estacionário (Css). Caso se dobre a taxa de infusão, apenas será dobrada a Css. Da mesma forma que, a cada meia-vida, a fração eliminada é constante e independe do total de droga.

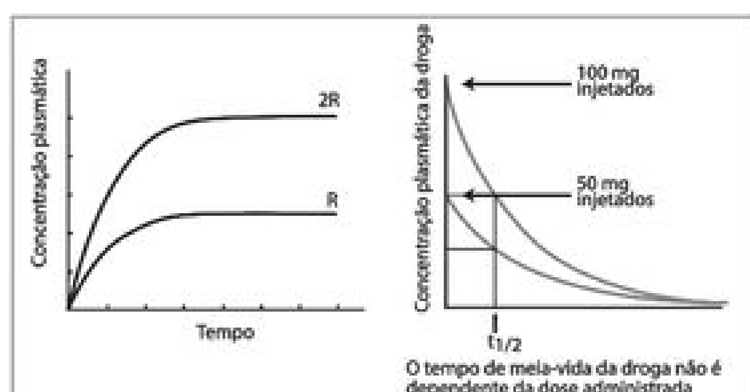


Figura 29. Efeito do aumento da taxa de infusão (TX) sobre a concentração plasmática do estado estacionário e sobre a eliminação.
Fonte: Harvey, 2008.

Cinética de ordem zero

Outras drogas, uma minoria, apresentam cinética de eliminação de ordem 0 (Figura 30).

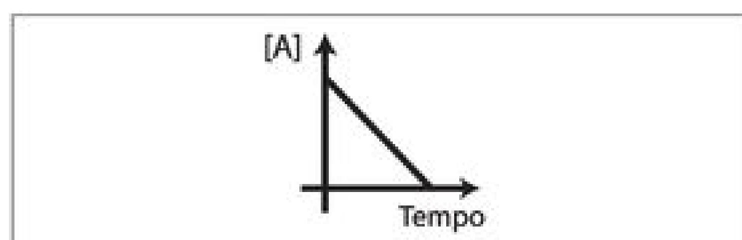


Figura 30. Gráfico de eliminação de drogas que seguem cinética de ordem 0.

Nesse caso, o decaimento da concentração é linear no tempo e indica uma cinética de saturação. Uma droga que é eliminada como primeira ordem pode passar a ordem zero, basta que as vias envolvidas em sua eliminação/metabolização estejam saturadas. Um exemplo disso é a grande sobrecarga alcoólica em uma pessoa. O álcool é eliminado em um processo de primeira ordem; porém, se a pessoa bebe demais, as vias de metabolização e eliminação se saturam e passam a eliminar o álcool como um processo de ordem zero – muito mais lento. A Figura 31 compara a cinética de primeira ordem com a de ordem zero caso se dê doses consecutivas ao paciente. Observe que é muito mais seguro utilizar drogas com cinética de primeira ordem.

METABOLISMO

O fígado, em especial, tem elevada capacidade de metabolizar xenobióticos. Isso se deve principalmente à família do citocromo P450 (CYP) – o P refere-se a *pink*, pois gera composto cor-de-rosa com CO; o 450 refere-se ao espectro de absorção em 450 nm. Em geral, essas enzimas estão localizadas na fração microssomal dos tecidos.

Há duas fases de metabolismo de drogas:

- Reações de fase I: reações catabólicas que consistem de processos redox (oxidação, redução, hidrólises, etc.). Seus produtos são, geralmente, mais ativos (podem ser tóxicos ou carcinogênicos, inclusive).

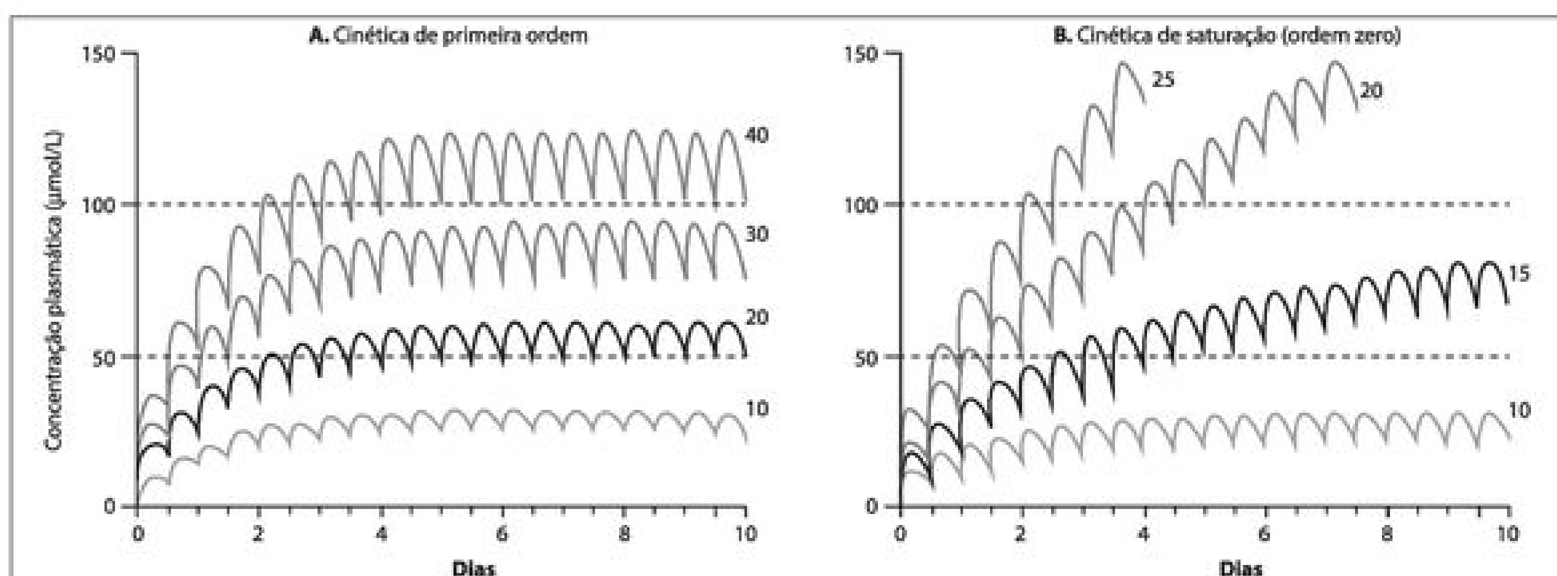


Figura 31. Comparação entre cinética de ordem zero e primeira ordem.
Fonte: Rang et al., 2012.

- Reações de fase II: reações anabólicas que consistem de processos de conjugação.
    - Exemplo (Figura 32): a fenitoína é uma droga altamente lipofílica que é metabolizada pela CYP, ficando levemente solúvel em água e, então, por uma enzima de conjugação, ficando muito solúvel em água, passível de ser eliminada pelos rins.
    - Outro exemplo (Figura 33) é a aspirina, que tem o substituinte acetila removido, tornando-se ácido salicílico e sofre conjugação, ficando bem mais solúvel.

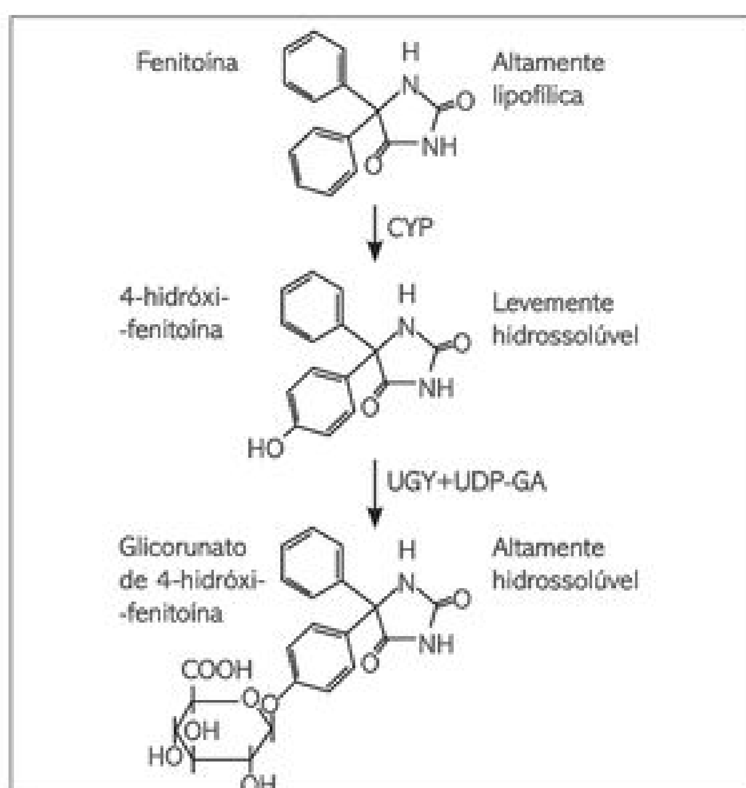


Figura 32. Exemplo de metabolização de droga fenitoína.
Fonte: Goodman et al., 1996.

No retículo endoplasmático, há um complexo CYP-NADPH oxidorredutase. Dessa forma, uma droga muito polar não é capaz de ser metabolizada por esse complexo, pois é necessário que passe a membrana lipídica (Figura 34).

O mecanismo do complexo é descrito na Figura 35.

Vale destacar que as CYP são enzimas promíscuas, havendo várias delas. A nomenclatura das CYP é baseada no radical CYP, seguido de um número, que indica a família, uma letra, que indica a subfamília e outro número, que indica a forma da enzima. Por exemplo: CYP3A4 pertence à família 3, subfamília A e gene número 4.

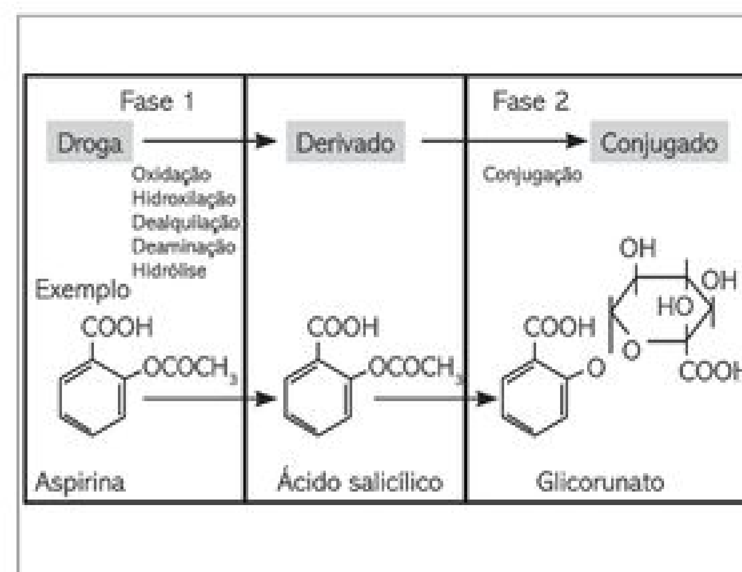


Figura 33. Exemplo: metabolização de droga aspirina.
Fonte: Rang et al., 2012.

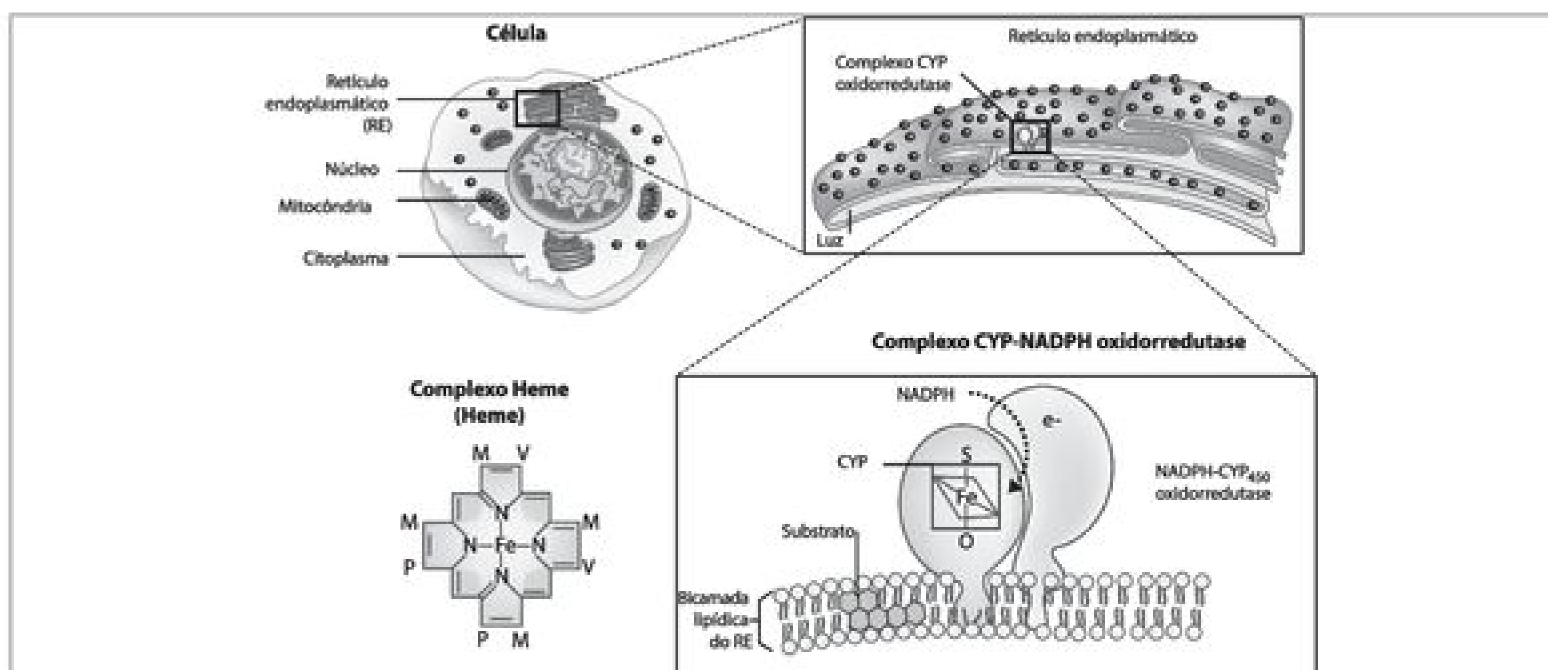


Figura 34. Complexo CYP-NADPH oxidorredutase.
Fonte: Goodman et al., 1996.

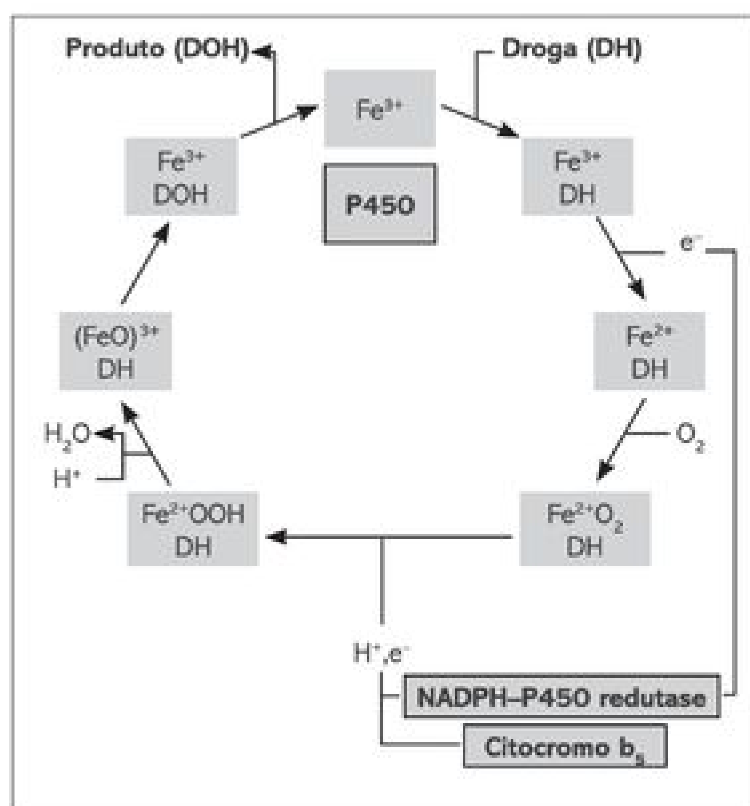


Figura 35. Reação de fase I.
Fonte: Rang et al., 2012.

As CYP podem ainda passar por modulação por indutores (antagonismo farmacocinético ou bioquímico).

Algumas drogas só se tornam farmacologicamente ativas após metabolização (chamadas de pró-drogas). Outras apresentam metabólitos que têm ação similar ao composto original (ou, então, são tóxicos).

Vale destacar que uma droga pode ser metabolizada pela mesma CYP que outra e alterar, dessa forma, o metabolismo delas. Uma droga pode inibir a CYP e, dessa forma, haver aumento da concentração das drogas com consequente redução da concentração dos metabólitos. De forma análoga, pode haver indução, em que uma droga promove o aumento da síntese (ou reduz a degradação) da CYP e, dessa forma, a concentração das drogas diminui e a dos metabólitos aumenta. Isso é particularmente importante para entender interação medicamentosa tanto para drogas ativas quanto para pró-drogas.

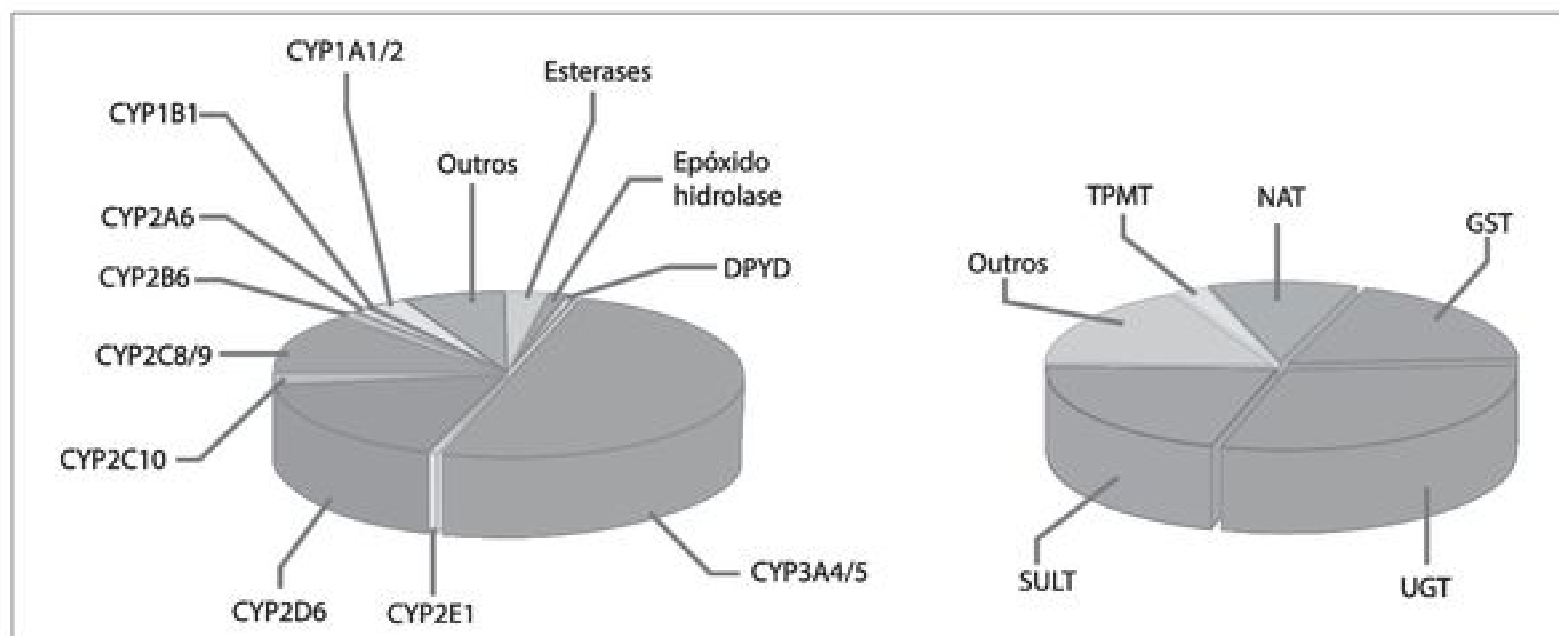


Figura 36. Enzimas de metabolização.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Tabela 2. Exemplos de metabolização de drogas

Droga inativa (pró-droga)	Droga ativa	Metabólito ativo	Metabólito inativo
	fenobarbital →	→	hidroxifenobarbital
	diazepam →	nordiazepam →	oxazepam
	succinilcolina →	succinilmonocolina →	colina
	trimetadiona →	dimetadiona	
enalapril →	→	enalaprilato	
cortisona →	→	hidrocortisona	
prednisona →	→	prednisolona	

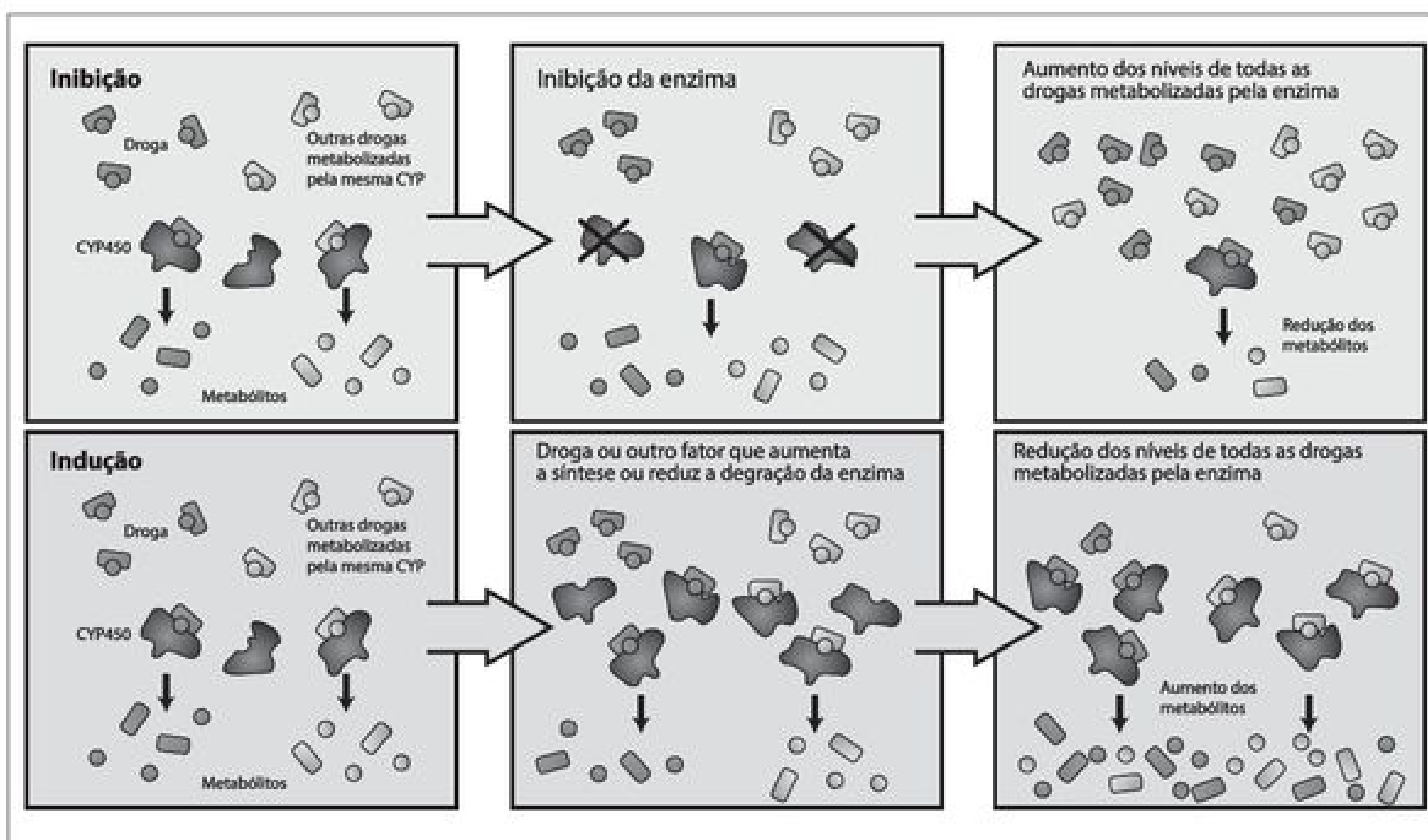


Figura 37. Inibição e indução de enzimas de metabolização.
Fonte: Raffa et al., 2004.

Há vários fatores que influem na resposta terapêutica das drogas, conforme mostra a Figura 38.

Um exemplo é a idade: crianças e idosos têm relação água/gordura diferente de um adulto normal. Crianças apresentam maior porcentagem de água, enquanto idosos apresentam maior porcentagem de gordura. Dessa forma, a fração da droga lipofílica em tecido adiposo aumenta conforme a idade. Outro exemplo é o tamanho: uma pessoa mais alta terá mais tecido e, consequentemente, mais água. Assim sendo, a concentração da droga no sangue e nos tecidos será menor. No obeso, em decorrência do menor volume de sangue (e maior proporção de gordura), drogas mais hidrossolúveis terão concentração maior, assim como as drogas mais lipofílicas ficarão armazenadas por mais tempo no tecido adiposo, tendo concentração menor. Mais detalhes podem ser encontrados nos Capítulos 50 – "Farmacologia geriátrica" e 51 – "Farmacologia na gestação e lactação".

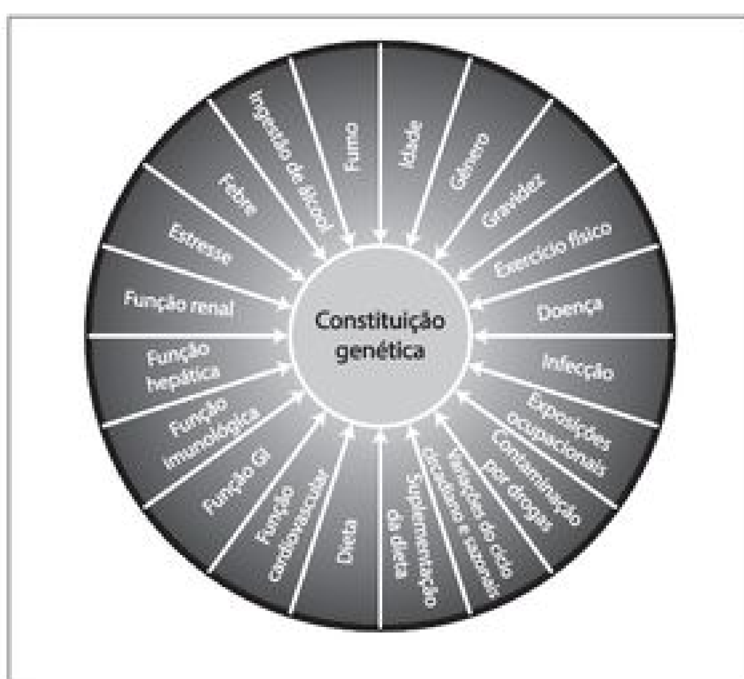


Figura 38. Fatores que influem na resposta terapêutica das drogas.
Fonte: Goodman et al., 1996.
GI: gastrointestinal.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.

4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
5. Raffa RB, Rawls S, Beyzarov E. Netter's illustrated pharmacology. Teterboro: Icon Learning, International Student Edition, 2004.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
7. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5.ed. London: Hodder Arnold, 2008.
8. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics – concepts and applications. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
9. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. J Am Coll Cardiol 2013; 61(25):2495-502.

4

FARMACOGENÉTICA

HISTÓRIA

- 500 a.C. – Pitágoras descreveu que algumas pessoas sofriam hemólise após comer favos de feijão.
- 1866 – Gregory Mendel, com seus estudos com ervilha, descobre a hereditariedade.
- 1902 – Archibald Garrod introduz o conceito de individualidade química: uma mesma dose em pessoas de família diferente levaria a efeitos diferentes.
- 1931-1932 – *Taste blindness*: primeiro estudo farmacogenético feito por Arthur L. Fox e L. H. Snyder, que descobriram que algumas famílias eram incapazes de sentir o gosto da feniltiocarbamida.
- Década de 1950 – três grandes descobertas:
  - Primaquina (antimalárico): toxicidade para descendentes afroamericanos causada por uma deficiência na G6P-desidrogenase.
  - W. Kalow: succinilcolina (alguns pacientes, após infusão, apresentavam apneia prolongada – diferenças na butirilcolinesterase, que, em geral, rapidamente degrada a succinilcolina).
  - Isoniazida (tratamento de tuberculose): metabolizada por NAT2 (enzima de fase 2).

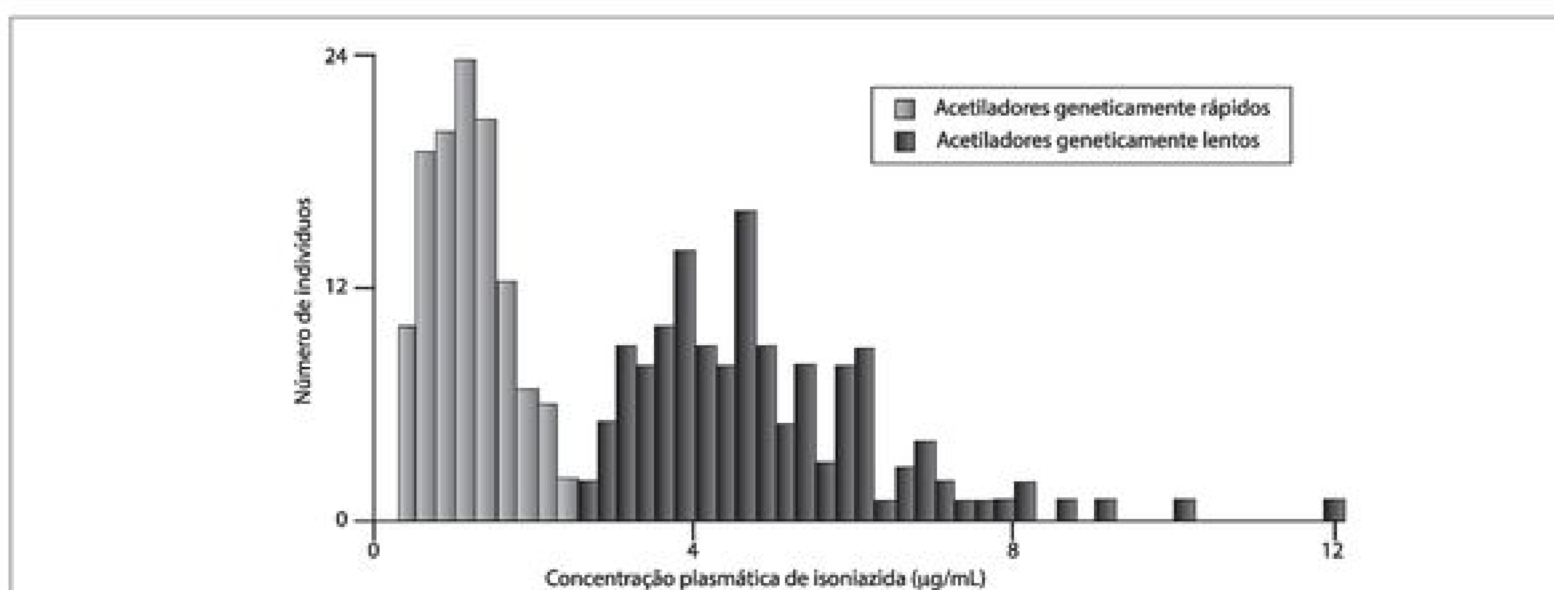


Figura 1. Concentração plasmática de isoniazida – aceleradores geneticamente rápidos e lentos.
Fonte: Weinshilboum, Wang, 2004.

- 1959 – Vogel cunha o termo farmacogenética.
- Década de 1980: várias respostas exageradas a drogas e xenobióticos.
- Final da década de 1990: sequenciamento do genoma humano – farmacogenômica.
- Anos 2000: genotipagem em larga escala, formação de bancos de dados, estudos de associações, início de otimização das doses e *chips* de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP).



Figura 2. Individualização da terapêutica.

A farmacogenética tem como intenção dar o melhor tratamento às pessoas. Em um grupo heterogêneo, algumas pessoas terão benefícios e nenhum efeito colateral; já outras, terão benefícios e efeitos colaterais; outro grupo não terá benefícios, mas terá efeitos colaterais; e outro grupo não terá benefícios nem efeitos colaterais.

SNP

O polimorfismo é definido como mutação presente em pelo menos 1% da população, ou seja, é frequente.

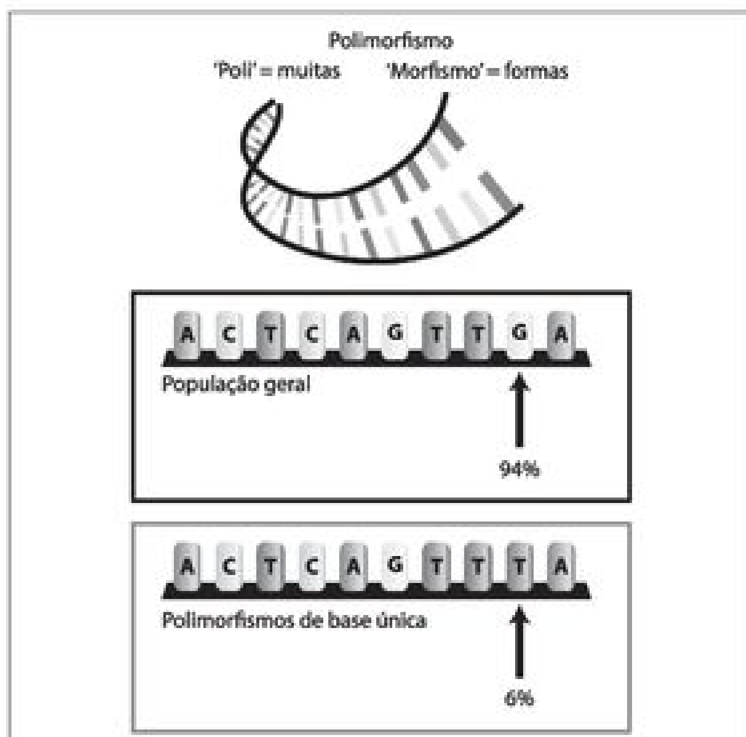


Figura 3. Polimorfismo.

O SNP é a troca de apenas um nucleotídeo da sequência, como mostrado na Figura 4:

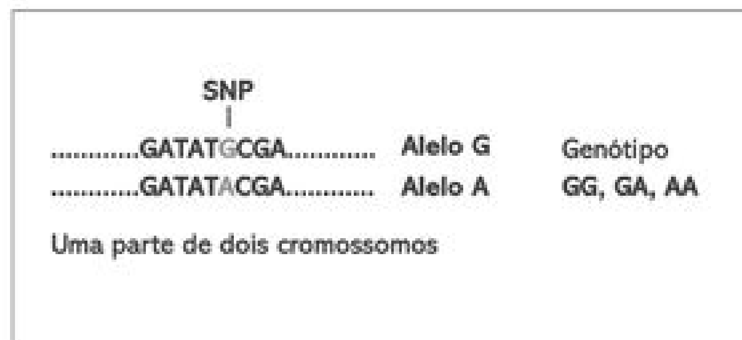


Figura 4. Definição dos genótipos pelo SNP.

Se forem sinônimos, o aminoácido é o mesmo – o *triplet* é inalterado; se não forem sinônimos, há outro aminoácido, e a proteína é alterada.

Há outros tipos de polimorfismos, como as alterações na região promotora, *splicings* alternativos, duplicações, multiplicações e amplificações.

ALVOS FARMACOGENÉTICOS

A farmacogenética estuda alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica (Figura 5).

Farmacocinética

Na farmacocinética, grande parte das variações genéticas está no metabolismo – predominantemente feito por enzimas metabólicas de fase I (CYP) e de fase II – e no mecanismo de ação, como alteração de receptores, transportadores de membrana e proteínas de sinalização.

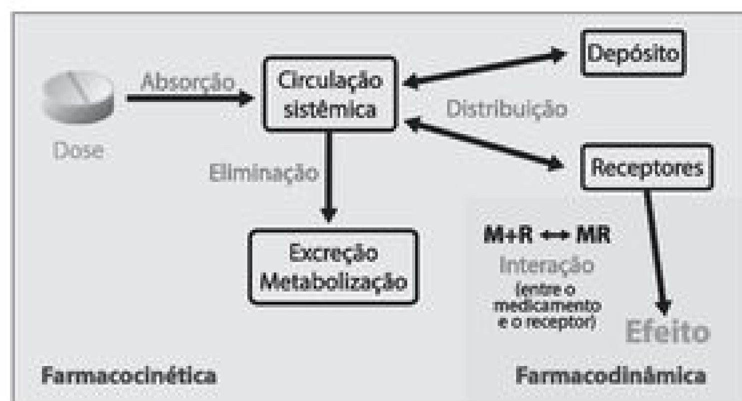


Figura 5. Alvos farmacogenéticos.

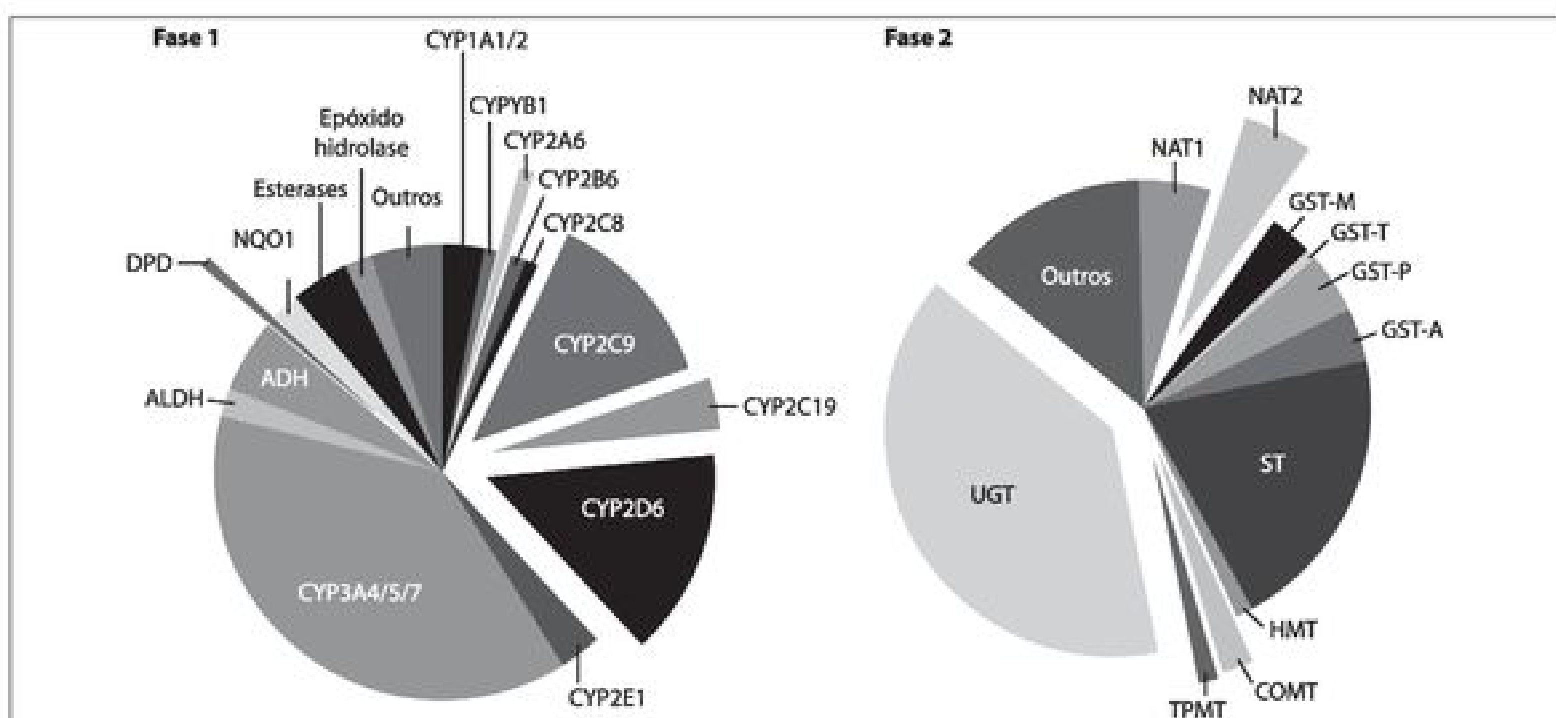


Figura 6. Enzimas de metabolização.
Fonte: Evans, Relling, 1999.

CYP2D6 (hidroxilase da debrisoquina)

Metaboliza aproximadamente 25% dos fármacos utilizados: betabloqueadores, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, derivados da morfina e antipsicóticos.

Caso a pessoa apresente 2 alelos selvagens ("normais"), ela será um metabolizador extensivo ("normal"), conforme a Figura 7.

Caso tenha a enzima ausente ou não funcional (os 2 alelos mutados), será um metabolizador lento. Isso é particularmente importante, pois poderá ter efeito tóxico para drogas ou falta de efeito para pró-drogas.

Caso tenha a enzima duplicada (mais que 2 alelos selvagens), será um metabolizador ultrarrápido. Ou seja, não terá efeito terapêutico para drogas ou terá efeito tóxico para pró-drogas.

Dessa forma, a depender do genótipo da pessoa, seu fenótipo irá alterar e, assim, a dose da medicação deve ser modificada.

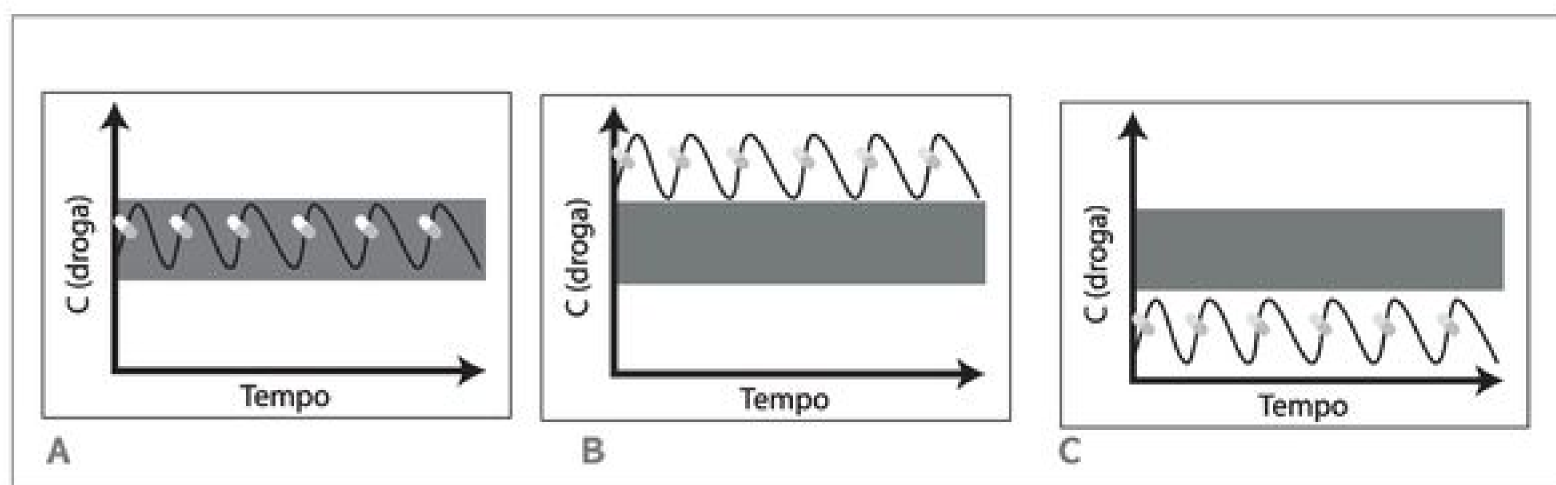


Figura 7. A: Concentração plasmática terapêutica; B: Concentração plasmática tóxica – efeitos colaterais; C: Concentração plasmática subterapêutica – sem benefício.

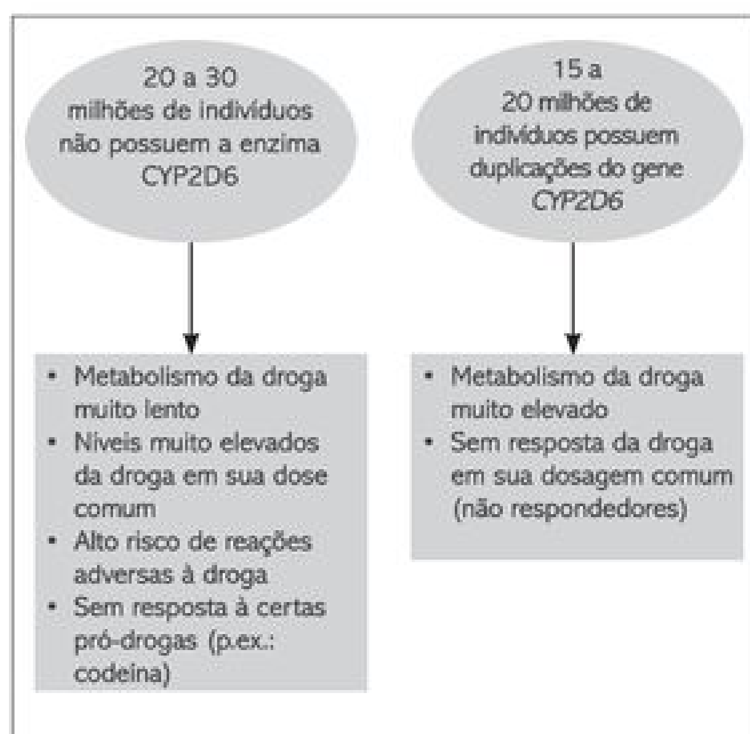


Figura 8. Variação do *CYP2D6* na população.
Fonte: Ingelman-Sundberg, 2004.

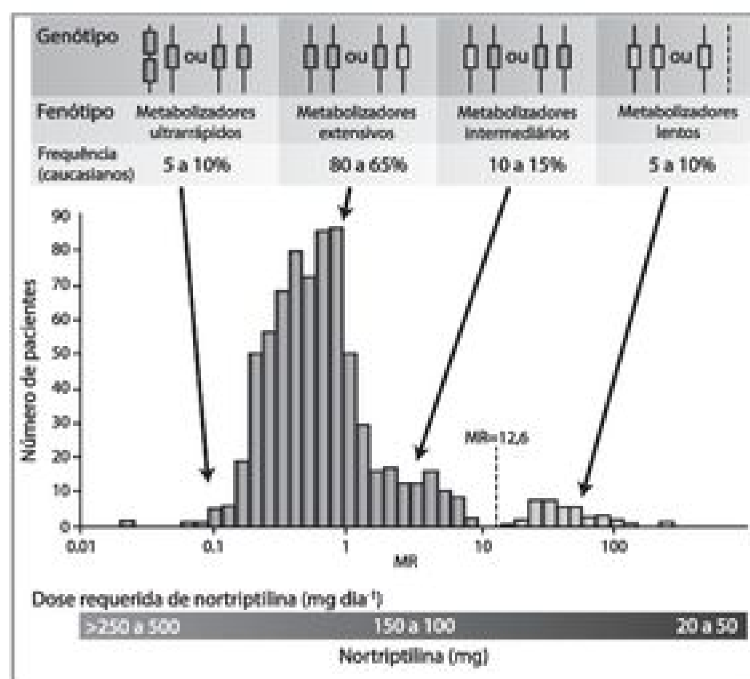


Figura 9. Influência do genótipo na metabolização de nortriptilina.
Fonte: Meyer, 2004.

CYP2C9

Metaboliza aproximadamente 15% dos fármacos utilizados: anti-inflamatórios não esteroidais, varfarina, fenitoína.

Quanto maior a taxa de eliminação, menor a concentração plasmática. E nesse caso, vemos que se a pessoa apresenta os genótipos *1/*1, terá maior

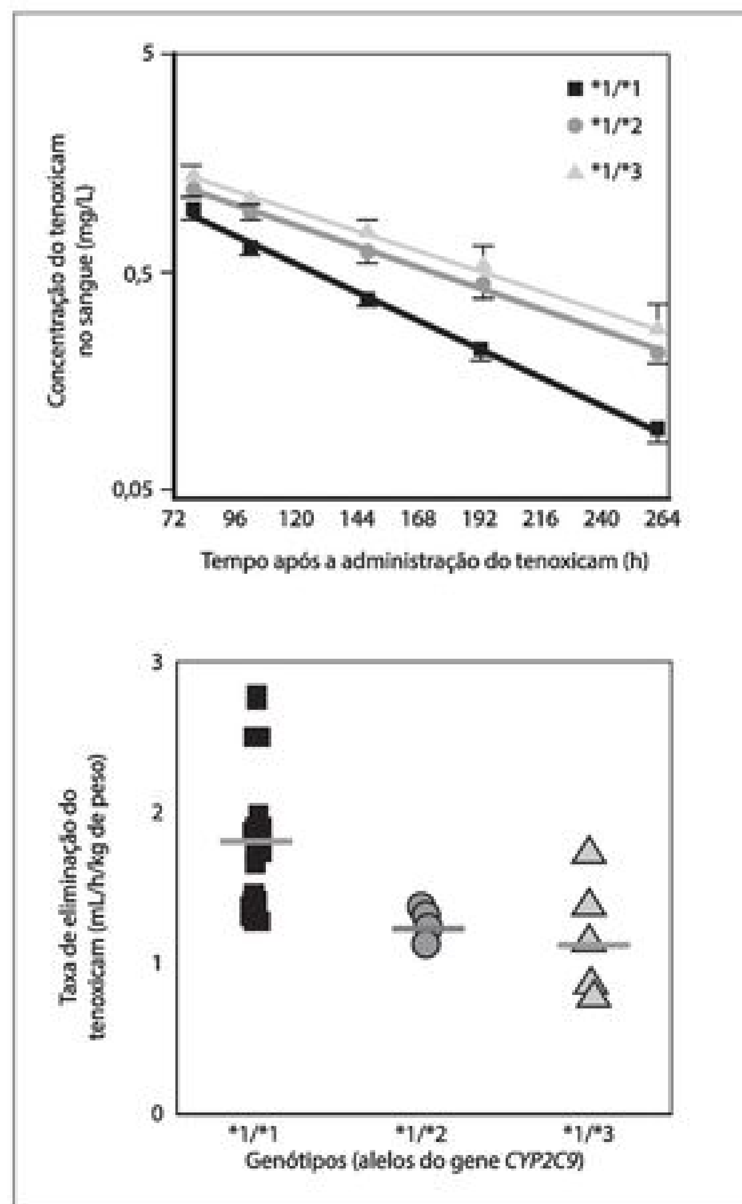


Figura 10. Influência do genótipo da CYP2C9 na farmacocinética do tenoxicam.
Fonte: Profa. Dra. Silvana Chiavegatto. (ICB/USP), 2013 – BMF0220.

taxa de eliminação. Dessa forma, a dose necessária deveria ser maior (ou dada em intervalos menores).

TPMT (tiopurinametiltransferase)

A TPMT é uma enzima de fase 2 que, metila compostos de tiopurina: quimioterápicos e imunossupressores (ver Figura 11).

Atualmente, a mesma dose é dada para todos os tipos de genótipo (mutado/mutado; mutado/selvagem; selvagem/selvagem). Assim, para os deficientes na TPMT (m/m), a concentração plasmática e a toxicidade são muito maiores. O ideal seria individualizar as doses (ver Figura 11).

Farmacodinâmica

As alterações genéticas estão no receptor, principalmente.

Receptor beta-2-adrenérgico

É o receptor transmembrânico ligado à proteína G. Apresenta 2 SNP – ambos alteram o efeito (Figura 12A).

Caso a pessoa apresente a combinação Gln/Gln no códon 27, manifestará menor resposta máxima venodilatadora ao isoproterenol. Ao contrário, se for Glu/Glu, manifestará maior resposta venodilatadora (Figura 12B).

Contudo, caso a pessoa apresente no códon 16 Arg/Arg, terá mais resposta aguda para beta-agonistas e maior dessensibilização ao isoproterenol do que uma pessoa Arg/Gly ou Gly/Gly.

Determinantes poligênicos do efeito de drogas

Na Figura 13A, observamos uma pessoa com dois alelos selvagens (wt/wt) para metabolismo da droga, ficando com concentração plasmática média em torno de 30. Quanto aos receptores, ela pode ser wt/wt, wt/m ou m/m. Caso seja wt/wt, terá efeito máximo com elevado efeito terapêutico. Caso seja m/m, terá pequeno efeito terapêutico.

Uma pessoa que é heterozigota para o metabolismo da droga, apresenta maior concentração plasmática média, em torno de 65. Em relação ao receptor, ela pode ser wt/wt, wt/m ou m/m. Caso seja wt/wt, terá grande efeito terapêutico e pequena toxicidade. Entretanto, caso seja m/m, terá pequeno efeito terapêutico e toxicidade (Figura 13B).

Por fim, uma pessoa que tem os dois alelos mutados (m/m) para o metabolismo da droga, apresenta concentração plasmática média de 99. Quanto ao receptor, pode apresentar as três combinações. Caso os dois sejam selvagens, terá elevado efeito terapêutico, e elevada toxidade. Caso ambos sejam mutados, terá pequeno efeito terapêutico, mas muita toxicidade (Figura 13C).

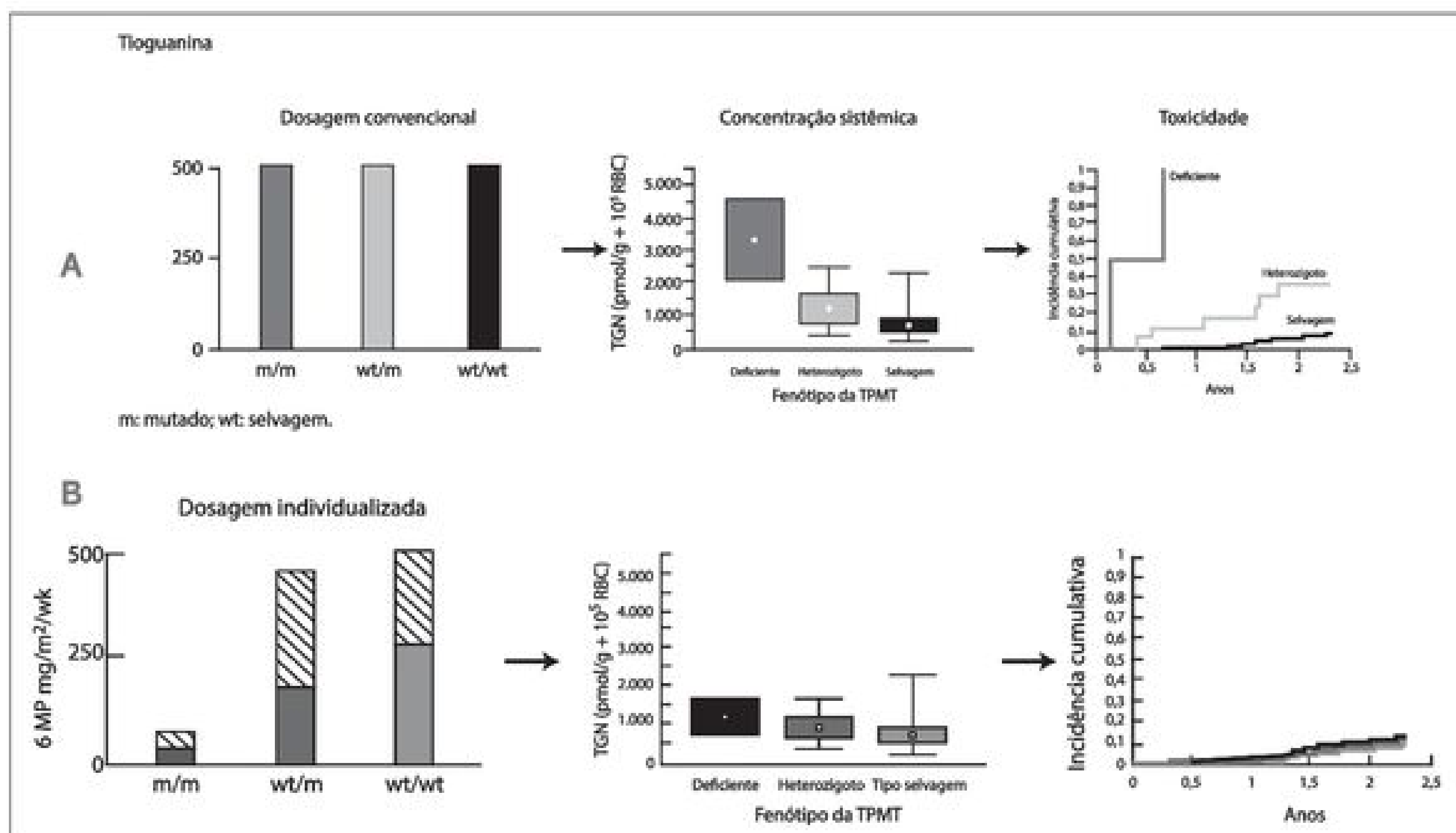


Figura 11. A: Influência do genótipo da TPMT no benefício e na toxicidade de drogas; B: Dose ajustada conforme perfil farmacogenético.

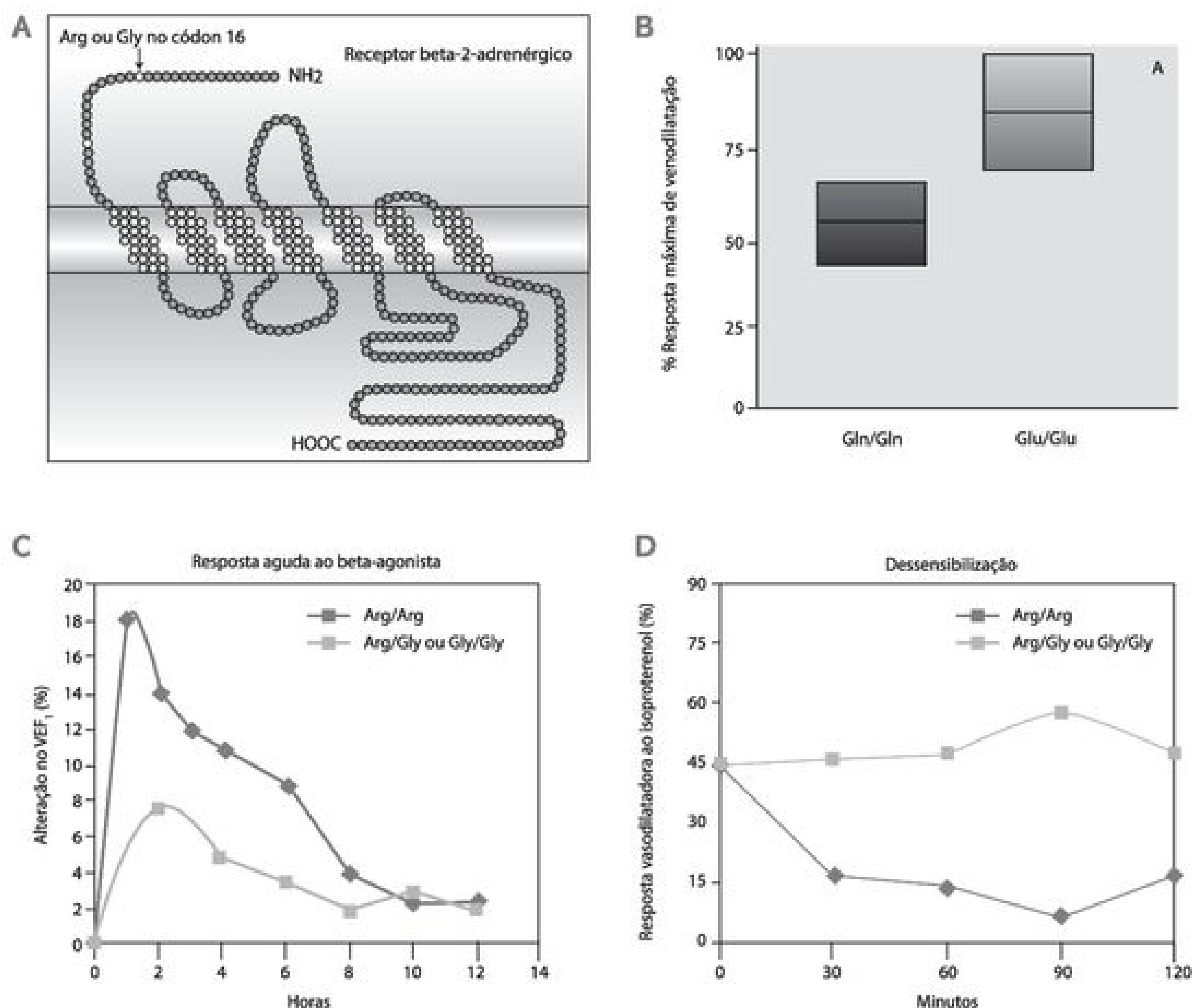


Figura 12. A: SNP no receptor beta-2-adrenérgico; B, C e D: Influência dos SNP no efeito de drogas.
Fonte: Evans, McLeod, 2003.

VARFARINA

Anticoagulante oral, a varfarina apresenta metabolismo pela *CYP2C9* (responde a 10% da variabilidade genética) e tem seu alvo a *VKORC1* (responde a 90% da variabilidade).

Essa droga é um bom exemplo da importância da farmacogenética, pois tanto a enzima metabolizadora quanto seu alvo apresentam muita variabilidade entre as pessoas, e o índice terapêutico da varfarina é muito baixo. Dessa forma, uma dose ajustada e individual seria essencial (Figura 14).

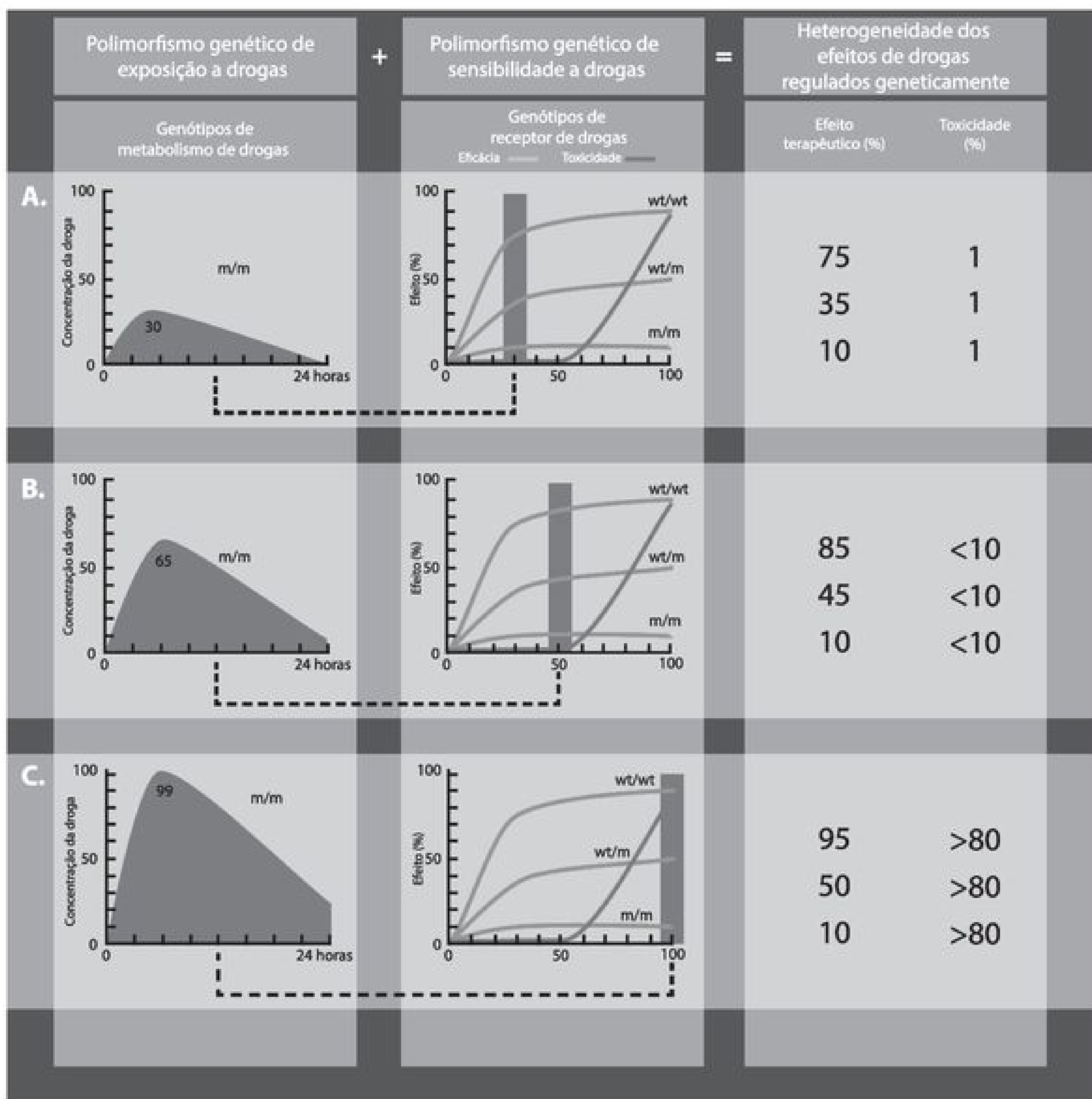


Figura 13. Exemplo de abordagem farmacogenética.
Fonte: Evans, Relling, 1999.

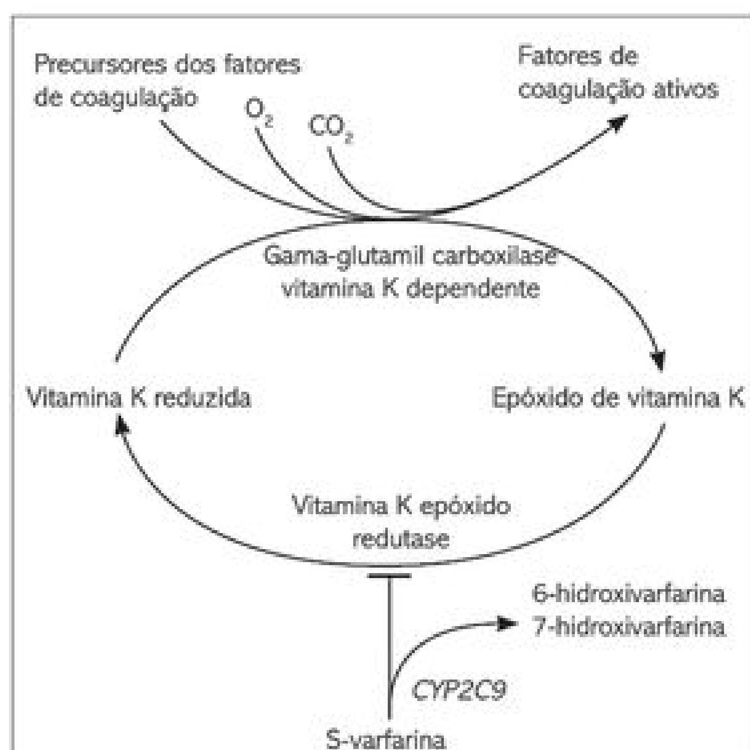


Figura 14. Influência do *CYP2C9* na metabolização da varfarina.
Fonte: Golan, Tashjian Jr, 2008.

RESUMO

Blocos de haplótipos

- Padrão de ocorrência de SNP;
- SNP próximos no mesmo cromossomo herdado em blocos;
- 65 a 85% do genoma humano é organizado em blocos de haplótipos;
- cada bloco tem 3 ou 4 versões comuns que capturam a maioria da diversidade genética da população;
- um SNP a cada 1.200 pares de bases → 10 milhões de SNP.

Propósito da farmacogenética

- Predição da resposta terapêutica;
- seleção do medicamento apropriado;
- individualização da terapia (doses adequadas).

Importância da farmacogenética

- Paciente: terapia apropriada;
- médico: escolha da droga adequada;
- sociedade: redução do uso de drogas "erradas";
- companhias farmacêuticas: *screening* da população para testes clínicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12.ed. Nova York: McGraw-Hill, 2011.
2. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – Drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 2003; 348(6):538-49.
3. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999; 286:487–91.
4. Golan DE, Tashjian Jr. AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Nova York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.
5. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. Trends Pharmacol Sci 2004; 25(4):193-200.
6. Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nature Reviews Genetics 2004; 5:669-76.
7. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: bench to bedside. Nature Reviews Drug Discovery 2004; 3:739-48.
8. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med 2005; 352(21):2211-21.

5

INTRODUÇÃO AO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) é dividido em quatro porções: simpático, parassimpático, entérico e não adrenérgico não colinérgico (NANC). Ele conduz toda informação do sistema nervoso central (SNC) para o resto do corpo, exceto para a inervação motora dos músculos esqueléticos. Os principais processos que o SNA controla são:

- contração e relaxamento da musculatura lisa de vasos e vísceras;
- batimento cardíaco;
- secreção hormonal e endócrina;
- metabolismo energético (principalmente do fígado e da musculatura esquelética).

Além desses processos, o SNA participa de vários outros que controlam os rins e os sistemas imune e somatossensorial.

ASPECTOS HISTÓRICOS

1895 – Oliver e Schaffe: administração de extrato de suprarrenal aumentava a pressão arterial (PA).

1901 – Lewandowsky e Langley: semelhança entre os efeitos do extrato de suprarrenal e os nervos simpáticos.

1899 – Abel: isolamento do princípio ativo denominado adrenalina.

1904 – T. R. Elliot: impulsos nervosos liberariam uma substância semelhante à adrenalina.

1905 – Langley: conceito de substância receptora.

1907 – Dixon: nervo vago liberaria substância semelhante à muscarina, que atuaria como seu transmissor químico.

1907 – Reid Hunt: descrição das ações da acetilcolina (ACh) e outros ésteres da colina.

1914 – Dale: diferenciação dos efeitos muscarínicos e nicotínicos da acetilcolina, introdução do conceito parassimpatomimético e proposição de que a ação de esterase que degradaria a acetilcolina.

1921 – Otto Loewi: demonstração de que transmissor químico era liberado por estímulo elétrico; "vaguststoff", liberado por nervos parassimpáticos cursando com redução dos batimentos cardíacos e "aceleransstoff", liberado por nervos simpáticos cursando com aumento dos batimentos cardíacos.

1921 – Loewi, Cannon e Uridil: simpatina – substância liberada pela estimulação dos nervos simpáticos do fígado, que era semelhante à epinefrina e aumentava a PA e a frequência cardíaca (FC).

1946 – Von Euler: descoberta de que extratos altamente purificados do nervo esplênico bovino continham norepinefrina (NE).

1948 – Alquist: classificação de receptores adrenérgicos em alfa e beta.

ANATOMIA E FUNÇÃO

As fibras nervosas do SNA interagem com o órgão-alvo por intermédio de um sistema composto por dois neurônios. O primeiro neurônio origina-se do tronco cerebral ou da medula espinal, é chamado de neurônio pré-ganglionar e faz sinapse com o neurônio pós-ganglionar fora da medula espinal. O segundo neurônio inerva o alvo (Figura 1).

O neurotransmissor mais comum é a ACh. Alguns neurônios têm como neurotransmissores a NE, o óxido nítrico (NO), a substância P, o ATP, o glutamato e muitos outros. O neurônio pré-ganglionar tem como principal neurotransmissor a ACh, tanto para o simpático quanto para o parassimpático e, como receptor, o receptor nicotínico. Em relação ao pós-ganglionar, há diferença entre os dois sistemas. O parassimpático utiliza a ACh, tendo como receptores o receptor muscarínico do tipo 1, 2, 3, 4 ou 5, enquanto o simpático utiliza a NE, que tem como receptor os receptores alfa-adrenérgicos tipo 1 ou 2 e beta-adrenérgicos tipo 1, 2 ou 3; a ACh, cujo receptor muscarínico está nas glândulas sudoríparas. A ACh age no receptor nicotínico na medula adrenal, liberando adrenalina. Em relação aos receptores adrenérgicos, há subtipos em cada região, o que determina ações mais específicas e alvos farmacológicos mais interessantes, com menos efeitos colaterais. O receptor muscarínico e os adrenérgicos são ligados a proteínas G (metabotrópicos), já o receptor nicotínico é um canal que abre quando ativado (ionotrópicos) (Figura 2).

Além da diferença entre neurotransmissores e receptores, há uma diferença anatômica importante: a emergência dos nervos simpáticos e parassimpáticos é diferente. Enquanto os nervos parassimpáticos são craniossacrais, os simpáticos são toracolombares. O neurônio pré-ganglionar simpático faz a primeira sinapse na coluna paravertebral, e de lá sai o pós-ganglionar, mais longo que o pós-ganglionar parassimpático, pois a sinapse entre o pré e pós-ganglionar parassimpático está muito próxima ao órgão, em geral na sua parede. Por isso, o simpático tem ação mais global, com proporção de 1 pré-ganglionar:20 pós-ganglionar, enquanto o parassimpático tem efeito mais local e proporção de 1 pré-ganglionar:1 pós-ganglionar (exceção: plexo de Auerbach no trato gastrointestinal, cuja proporção é de 1:8.000) (Figuras 3 e 4).

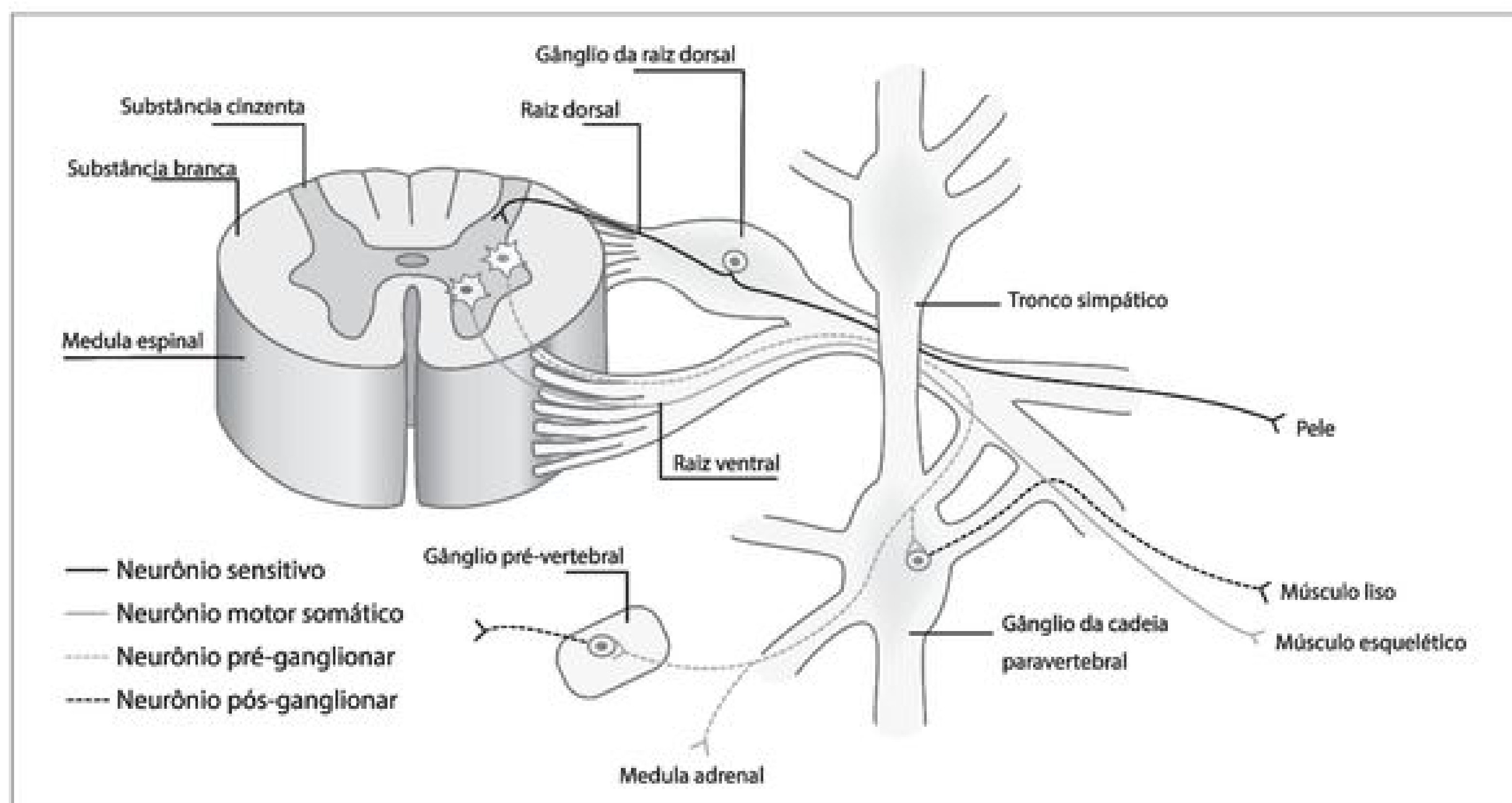


Figura 1. Anatomia do SNA.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Sistema somático

Vários níveis da medula espinal
Neurônio motor
ACh
Músculo esquelético (estriado)
R_n
Receptores nicotínicos R_n

Sistema autônomo

Parassimpático
Craniossacral
ACh
R_n
Gânglio
ACh
M
Receptores muscarínicos M

Músculo liso, tecido cardíaco, glândulas secretoras

Simpático
Toracolombar
Gânglio
ACh
R_n
N
ACh
Medula adrenal
Epi/NE (80%/20%)
NE
ACh
α/β
M
Glândulas sudoríparas
Receptores adrenérgicos α/β
Receptores muscarínicos (glândulas sudoríparas) M

Figura 2. Comparação anatômica entre o sistema nervoso somático e autônomo.
Fonte: Goodman et al., 1996.

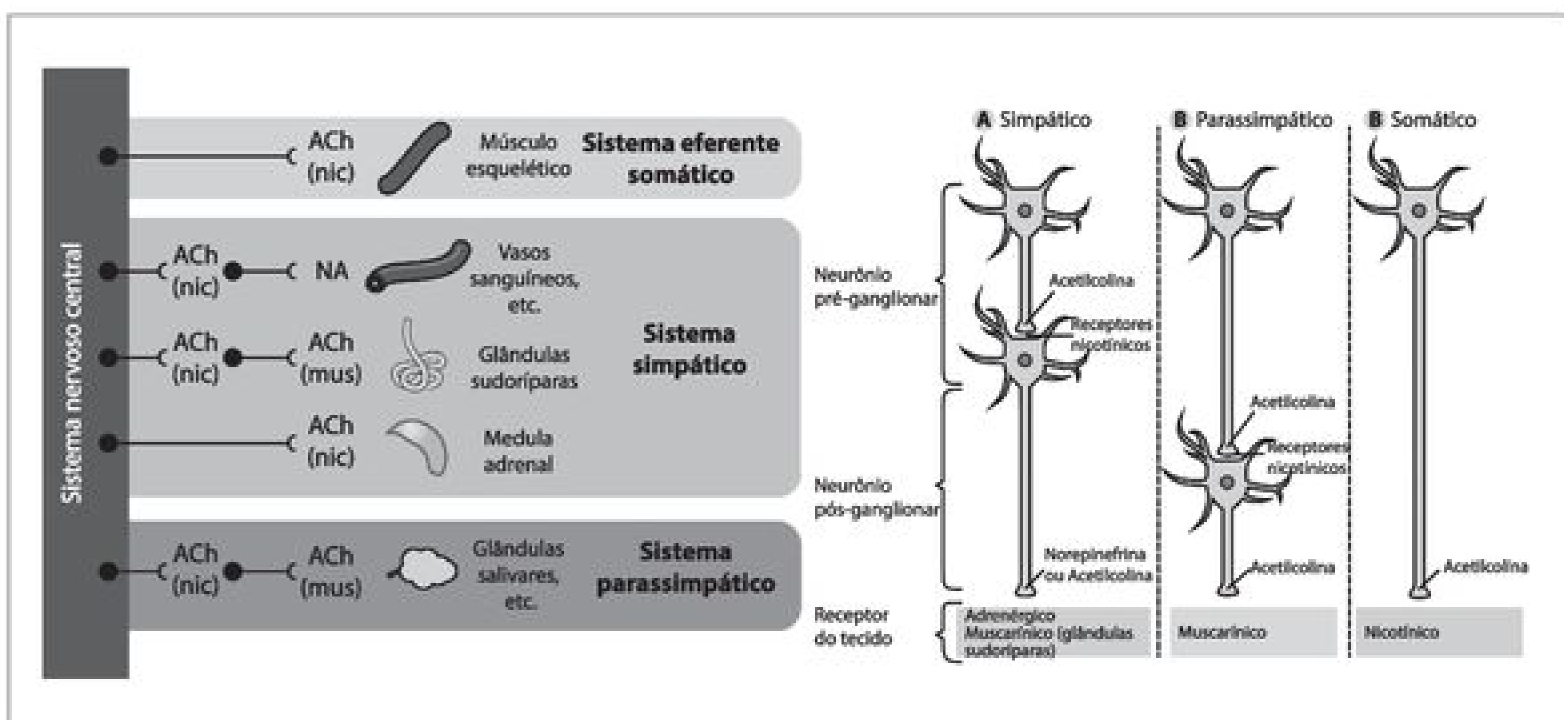


Figura 3. Comparação entre sistema nervoso somático e autônomo – neurotransmissores e receptores envolvidos.
Fontes: Rang et al., 2012; Golan e Tashjian Jr., 2012.

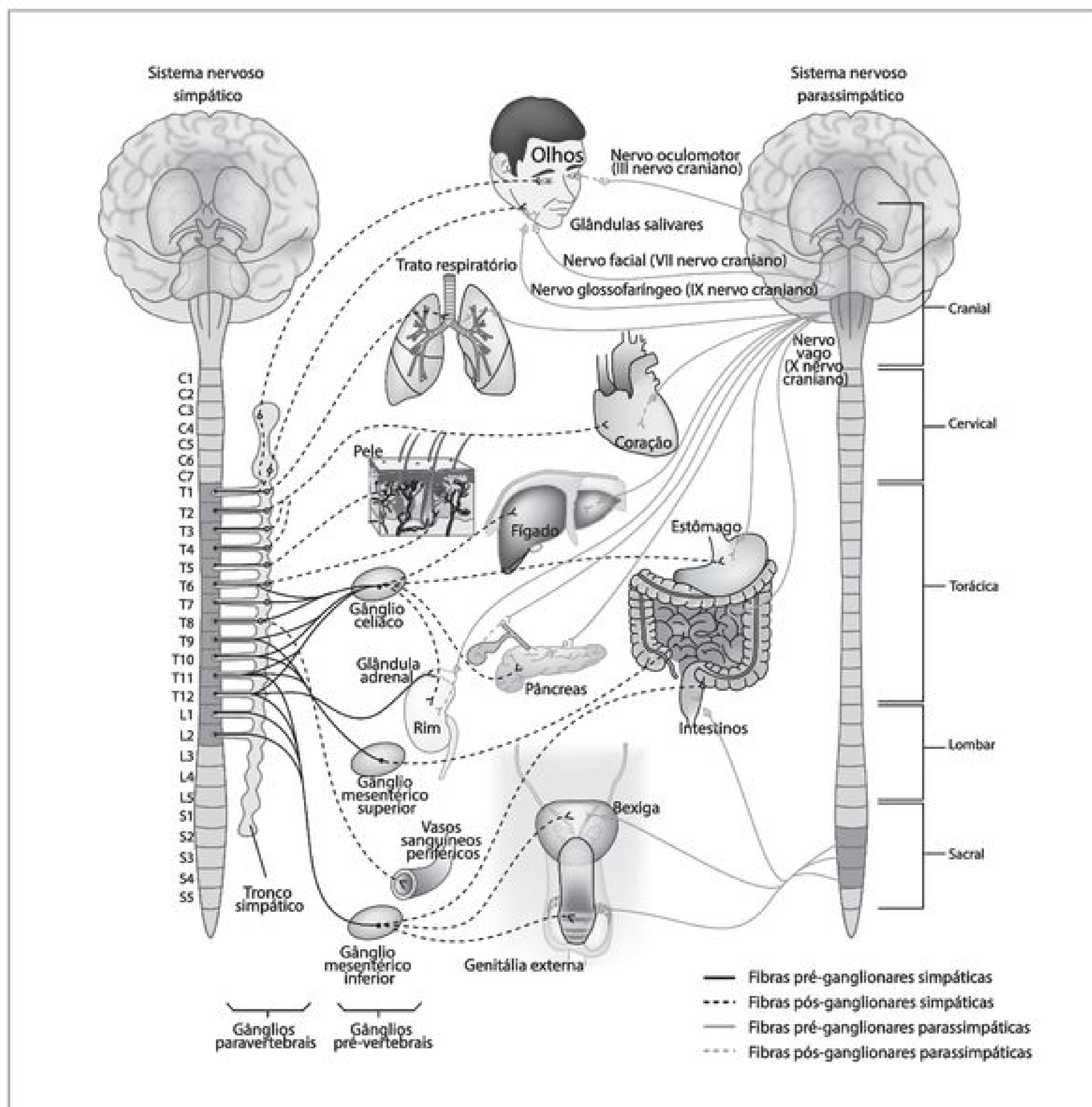


Figura 4. **Inervação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

A ACh não é exclusiva do sistema parassimpático, pois esse neurotransmissor participa das sinapses do parassimpático, do simpático, com a medula adrenal, junção neuromuscular e até no SNC. A ACh atua tanto em receptores muscarínicos (metabotrópicos acoplados a proteína G) quanto em receptores nicotínicos (ionotrópicos nos canais iônicos). A ligação ao receptor muscarínico representa a ação do sistema parassimpático propriamente dito, enquanto a ligação ao nicotínico pode levar a contração muscular (sistema somático) e ativação simpática e parassimpática.

O receptor muscarínico apresenta cinco subdivisões: M1, M2, M3, M4 e M5, sendo o M1, M2 e M3 os mais frequentes. Já o receptor nicotínico apresenta duas subdivisões principais: Nm (da junção neuromuscular) e Nn (do sistema nervoso).

Os efeitos resumidos da ativação de cada receptor são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos subtipos de receptores colinérgicos

Receptor	Localização típica	Respostas	Mecanismo	Agonista protótipo	Antagonista protótipo
Muscarínico M1	Gânglios autonômicos SNC	Potencial pós-sináptico excitatório tardio Complexo: no mínimo excitação, atenção e analgesia	$G_{q/11}$ → PLC → ↑IP_3 + ↑ DAG → ↑CA^{2+} + ↑PKC	Oxotremorina	Pirenzepina
Muscarínico M2	Coração: nó sinoatrial	Despolarização espontânea diminuída; hiperpolarização	βγ de proteína G → inibe AC e ↑ abertura de canais de K^+		AF-DX 117
	Coração: nó atrioventricular	↓ Velocidade de condução			
	Coração: átrio	↓ Período refratário, ↓ força contrátil			
	Coração: ventrículo	Leve ↓ na contratilidade			
Muscarínico M3	Músculo liso	Contração	Idem M1		Hexa-hidrozi-ladifenidol
Muscarínico M4	SNC		Idem M2		Himbalacina
Muscarínico M5	SNC		Idem M1		
Nicotínico Nm	Músculo esquelético na junção neuromuscular	Despolarização da placa; contração do músculo esquelético	Abertura de canais Na^+/K^+	Fenilmetilamônio	Tubocurarina
Nicotínico Nn	Gânglios autonômicos Medula adrenal SNC	Despolarização e disparo do neurônio pós-ganglionar Secreção de catecolaminas Complexo: no mínimo excitação, atenção e analgesia	Abertura de canais Na^+/K^+	Dimetilfenilpiperazínio	Trimetafan

Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Síntese e liberação de ACh

A ACh é sintetizada com base na colina obtida do meio extracelular por meio de um transportador de sódio-colina. No citoplasma, sofre acetilação com base na Acetil-CoA, formando a ACh. Essa substância é, então, transportada para o interior de vesículas, nas quais fica armazenada até ocorrer despolarização do neurônio com consequente influxo de cálcio, levando à secreção da ACh na fenda sináptica, onde sofre metabolização pela enzima acetilcolinesterase (AChE), que a degrada em colina e acetato (Figura 5).

Ações do SNA parassimpático

De forma simples, o parassimpático é responsável por uma resposta de saciedade, repouso e digestão. Importante: o receptor adrenérgico do sistema simpático também está envolvido em vários dos órgãos que serão descritos a seguir (Figura 6).

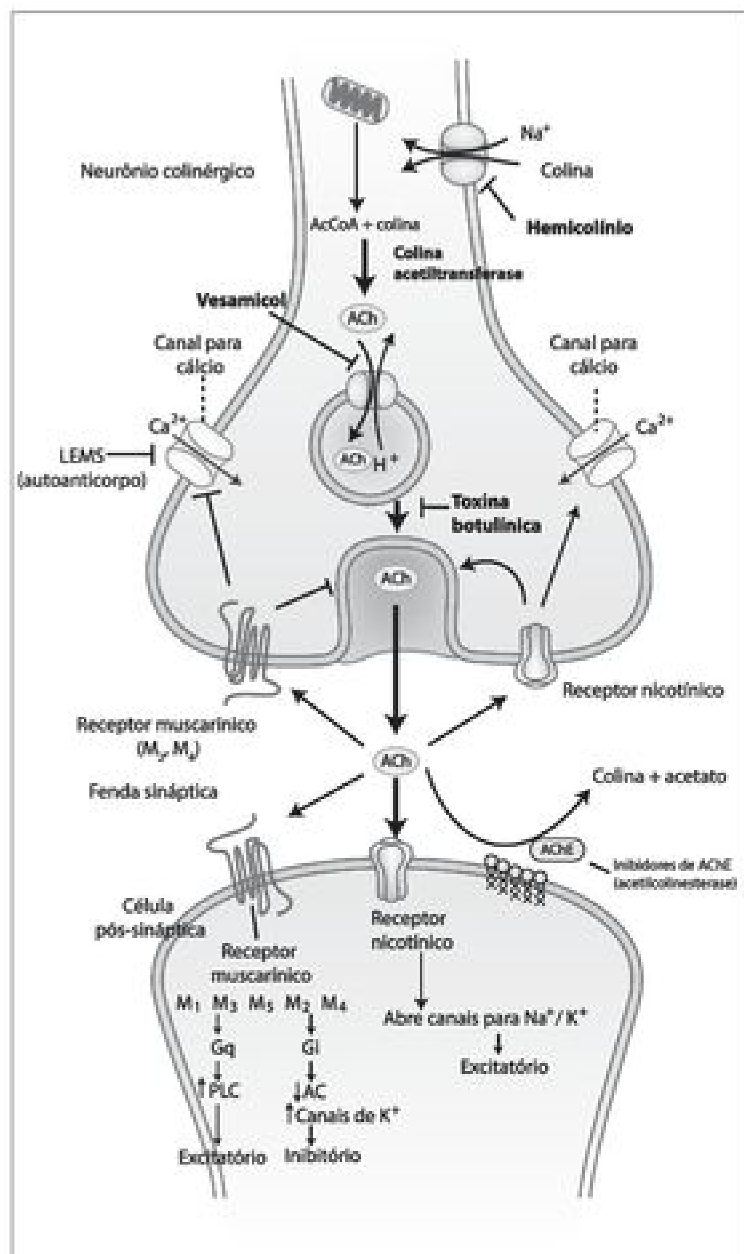


Figura 5. **Transmissão colinérgica.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

Olho

No músculo circular da íris, por meio dos receptores M3 e M2, ocorre contração levando à miose (pupila contraída).

No músculo ciliar, pelos receptores M3 e M2, ocorre contração para adequar a visão para perto.

Na glândula lacrimal, pelos receptores M3 e M2, ocorre estímulo à secreção (Figura 7).

Pulmão

Por meio dos receptores M3 e M2, ocorre contração no músculo liso brônquico e aumento da secreção nas glândulas brônquicas.

Coração

Pelos receptores M2, principalmente, e M3, ocorrem redução do batimento cardíaco (bradicardia), redução da contratilidade, redução da velocidade de condução.

Músculo liso vascular

Há pouca inervação parassimpática nos vasos sanguíneos. No entanto, nas glândulas salivares, ocorre dilatação dos vasos por meio dos receptores M3.

De grande importância, pela NO sintase – receptores M3 – ocorre vasodilatação em razão do NO. Esse efeito vasodilatador e, portanto, hipotensor, só ocorre se o vaso tiver endotélio (Figura 8).

Útero

O efeito do parassimpático é muito variável no útero.

Órgão sexual masculino

Por meio dos receptores M3, ocorre ereção do pênis.

Em relação à participação do SNA NANC, veja a seção do sistema nervoso simpático, adiante.

Glândula adrenal

A fibra colinérgica inerva a medula adrenal, estimulando a secreção de catecolaminas.

Bexiga

Por meio dos receptores M3 (principalmente) e M2 ocorre contração no músculo detrusor e relaxamento no trígono e no esfíncter, ou seja, efeito miccional.

Fígado e vesícula biliar

Na vesícula e nos ductos biliares, por meio dos receptores M2 e M3, ocorre contração.

Pâncreas

Nos ácinos, por meio dos receptores M2 e M3, ocorre aumento da secreção.

Vísceras do TGI (estômago e intestino)

Ocorrem aumento da motilidade e do tônus da musculatura lisa, relaxamento dos esfíncteres e estímulo da secreção por meio dos receptores M3 e M2.

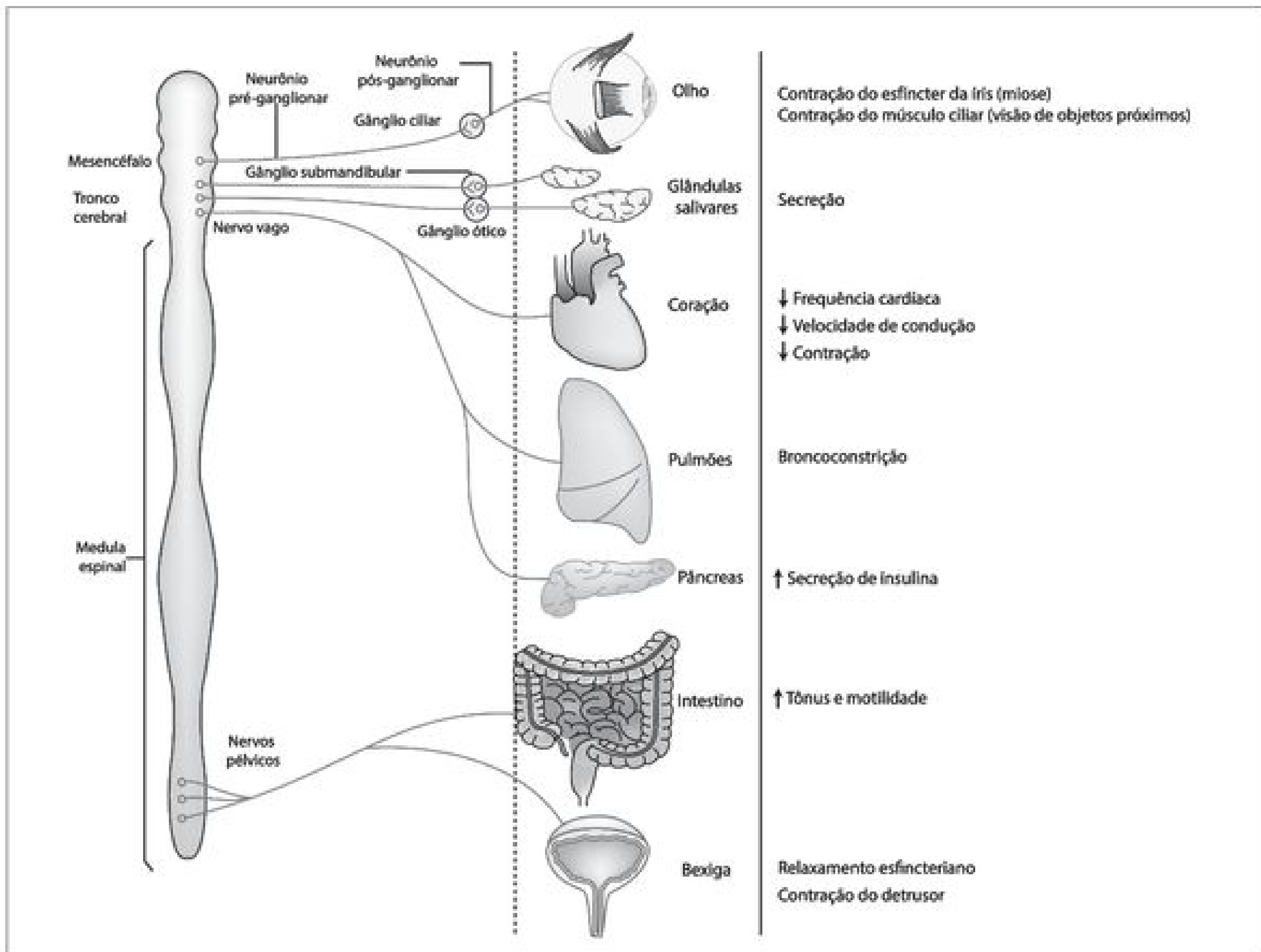


Figura 6. Efeitos gerais do sistema nervoso parassimpático.
Fonte: Morgan Jr. et al., 2006.

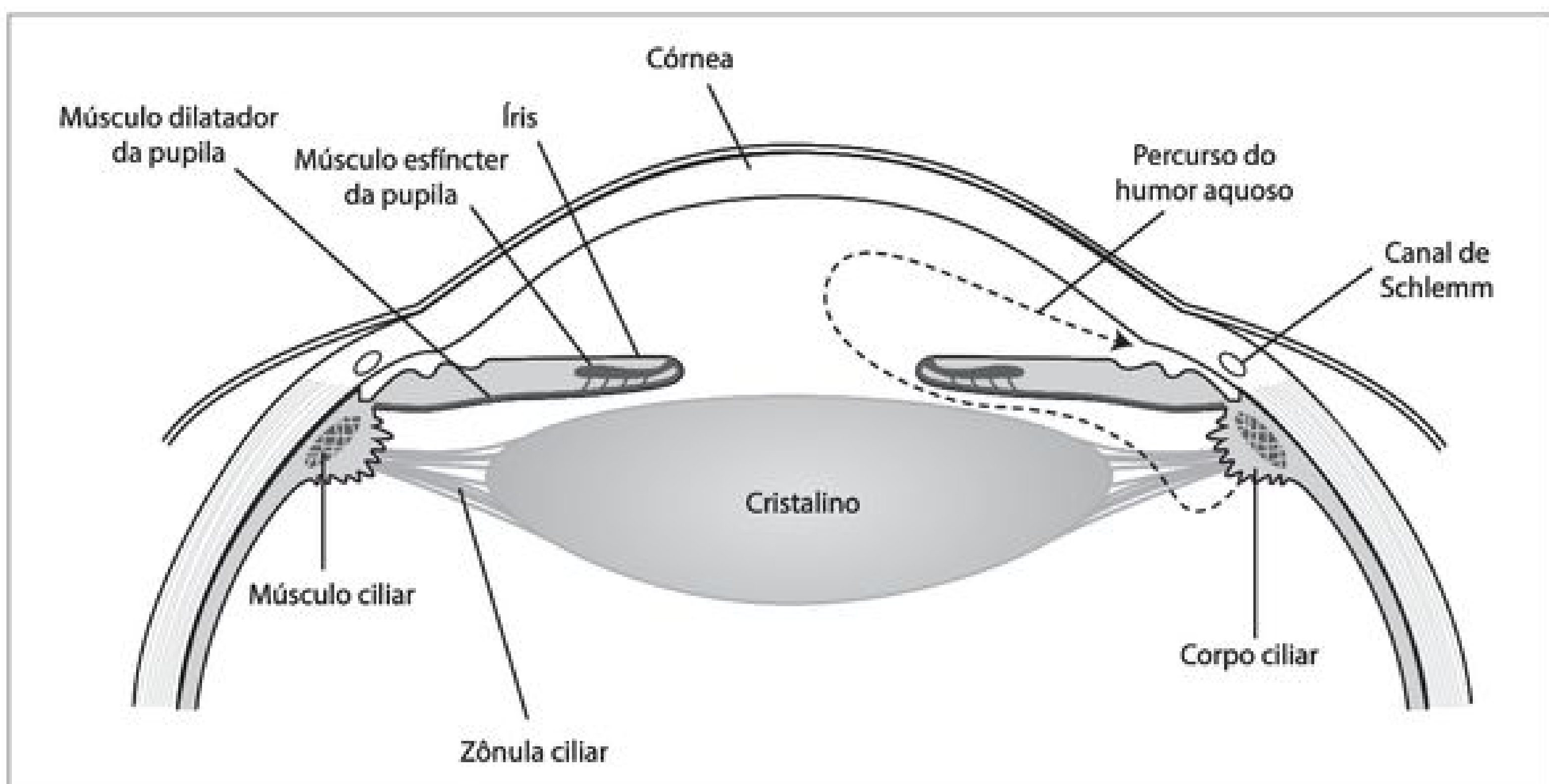


Figura 7. Estrutura ocular.
Fonte: Rang et al., 2012.

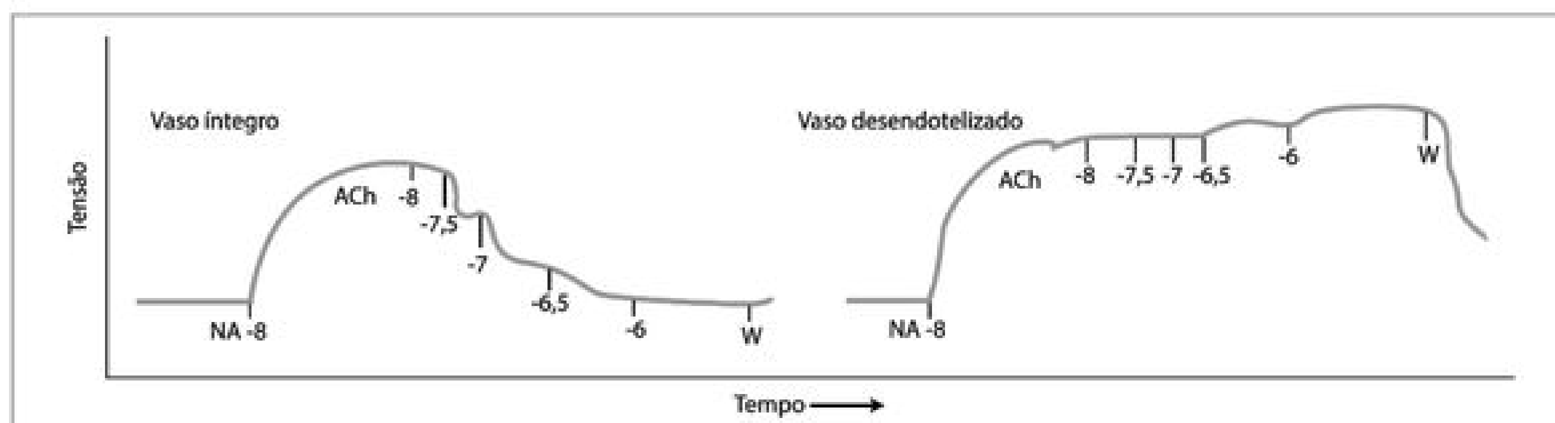


Figura 8. Efeito do endotélio na resposta a acetilcolina.
Fonte: Katzung BG et al., 2010.

Glândulas

Dependendo da glândula, o efeito é diferente. Nas salivares, ocorrem secreção de potássio e secreção de água (M3 e M2); nas sudoríparas, secreção generalizada (M3 e M2); na nasofaríngea, aumento da secreção (M3 e M2); nas lacrimais, aumento da secreção (M3 e M2).

TRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

O sistema simpático tem como principais neurotransmissores as catecolaminas, sendo a NE a principal. Além dela, existe a dopamina (DA). A adrenalina é um hormônio liberado pela medula adrenal quando estimulado por ACh (neurônio pré-ganglionar simpático) – a proporção adrenalina:norepinefrina é 4:1, normalmente.

A NE atua em receptores alfa1, alfa2 e beta1-adrenérgicos. A adrenalina age em alfa1, alfa2, beta1 e beta2. Embora todos sejam ligados à proteína G, o efeito intracelular deles é diferente. O receptor alfa1 ativa uma proteína G_q, que leva à formação de IP3 e DAG, aumentando o cálcio intracelular e PKC; o receptor alfa2 ativa uma proteína G_i, que diminui a ativação de adenilato ciclase (AC) e, assim, diminui PKA; já os receptores beta agem em proteína G_s, que estimula a AC e aumenta PKA.

Os efeitos resumidos da ativação de cada receptor são mostrados na Tabela 2.

- Receptor alfa1-adrenérgico: ação na musculatura lisa vascular (de pele, mucosa, território esplâncnico, renal, vísceras) → vasoconstrição.

Tabela 2. Ações dos receptores adrenérgicos

Subtipo do receptor	Mediadores da sinalização	Tecido	Efeitos
α_1	$G_q/G_i/G_o$	Camada muscular do vaso	Contração
		Músculo liso geniturinário	Contração
		Músculo liso gastrointestinal	Relaxamento
		Coração	↑ Inotropismo e excitabilidade
		Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese
α_2	G/G_o	Células betapancreáticas	↓ Secreção de insulina
		Plaquetas	Agregação
		Nervos	↓ Liberação de norepinefrina
		Camada muscular do vaso	Contração
β_1	G_s	Coração	↑ Cronotropismo e inotropismo
		Coração	↑ Velocidade de condução do nó AV
		Células justaglomerulares renais	↑ Secreção de renina
β_2	G_s	Músculo liso	Relaxamento
		Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese
		Músculo esquelético	Glicogenólise e absorção de K^+
β_3	G_s	Adipócitos	Lipólise

- Receptor beta1-adrenérgico: presente no coração – por levar ao aumento de PKA, ocorre aumento da contratilidade cardíaca e da FC; no aparelho justaglomerular, leva à liberação de renina.
- Receptor alfa2-adrenérgico: quando presente na membrana pré-sináptica, faz retroalimentação negativa em relação à secreção de NE.
- Receptor beta2-adrenérgico: leva a aumento de PKA, que fosforila miosina de cadeia leve. Nos brônquios, faz broncodilatação; nos vasos sanguíneos da musculatura esquelética, faz vasodilatação; no fígado, estimula a glicogenólise e a gliconeogênese.
- Receptor beta3-adrenérgico: presente no tecido adiposo, estimula a lipólise; já na célula endotelial, leva ao relaxamento da musculatura lisa vascular.

Síntese e liberação de NE

O precursor da NE e da adrenalina é a tirosina, que é hidroxilada a DOPA (etapa determinante da velocidade de reação, inibida pela NE) havendo uma descarboxilação a DA e, então, outra hidroxilação formando NE. No caso da adrenalina, há mais uma etapa catalisada pela enzima feniletanolamina N-metiltransferase presente na medula adrenal. A DA é armazenada em uma vesícula graças ao transportador VMAT (*vesicular amine transporter*) e lá ela é metabolizada formando NE. Para cada molécula de NE, há 4 moléculas de ATP na vesícula, de forma que o ATP é secretado junto com a NE na fenda sináptica, além da enzima dopamina beta-hidroxilase (Figuras 9 e 10).

A NE é recapturada pela NET (do inglês, *norepinefrine transporter*), um transportador dependente de sódio que tem elevada afinidade por NE, mas não por adrenalina. A NET é responsável pela captação 1 (representa 75% do total), e a NE recapturada é metabolizada pela MAO (monoamina oxidase), que tem os sítios ativos nas cristas mitocondriais. No órgão efetor, há a ENT (*extraneuronal transporter*), que realiza a captura 2. Nesse órgão, ocorre metabolização da NE pela COMT (*catechol-O-metiltransferase*). O principal metabólito é o ácido vanilmandélico (Figuras 11 e 12).

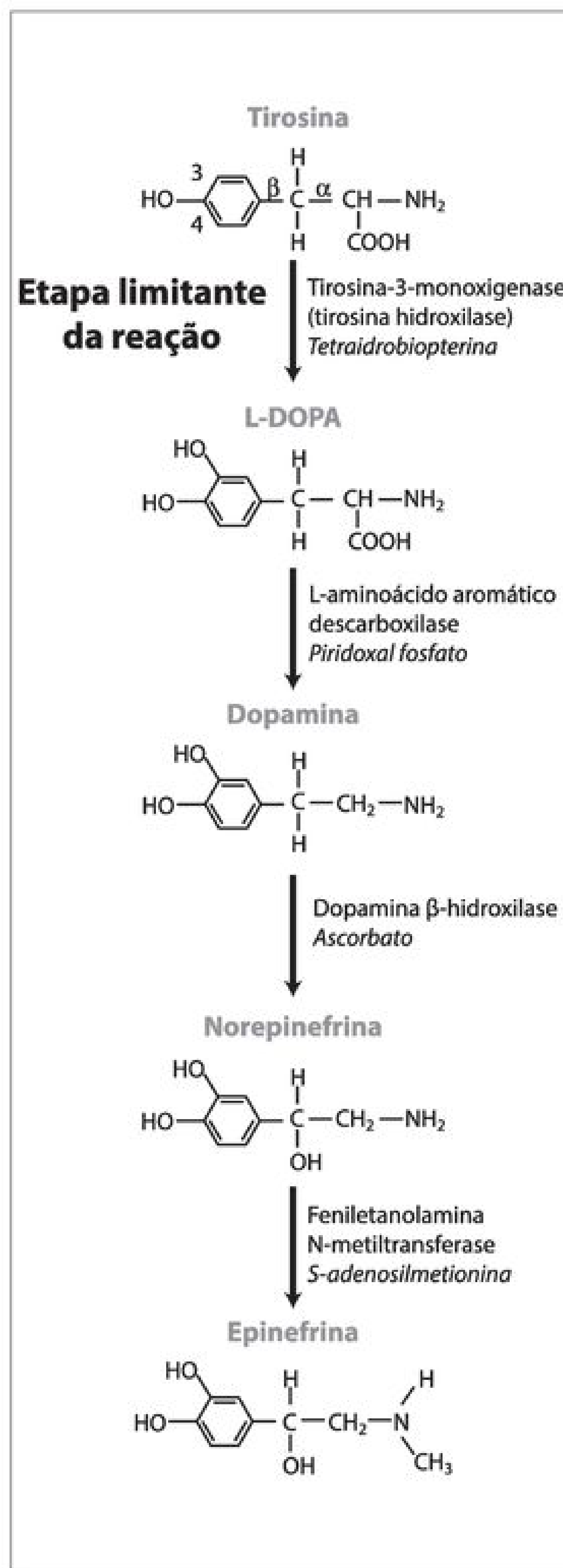


Figura 9. Biossíntese da adrenalina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

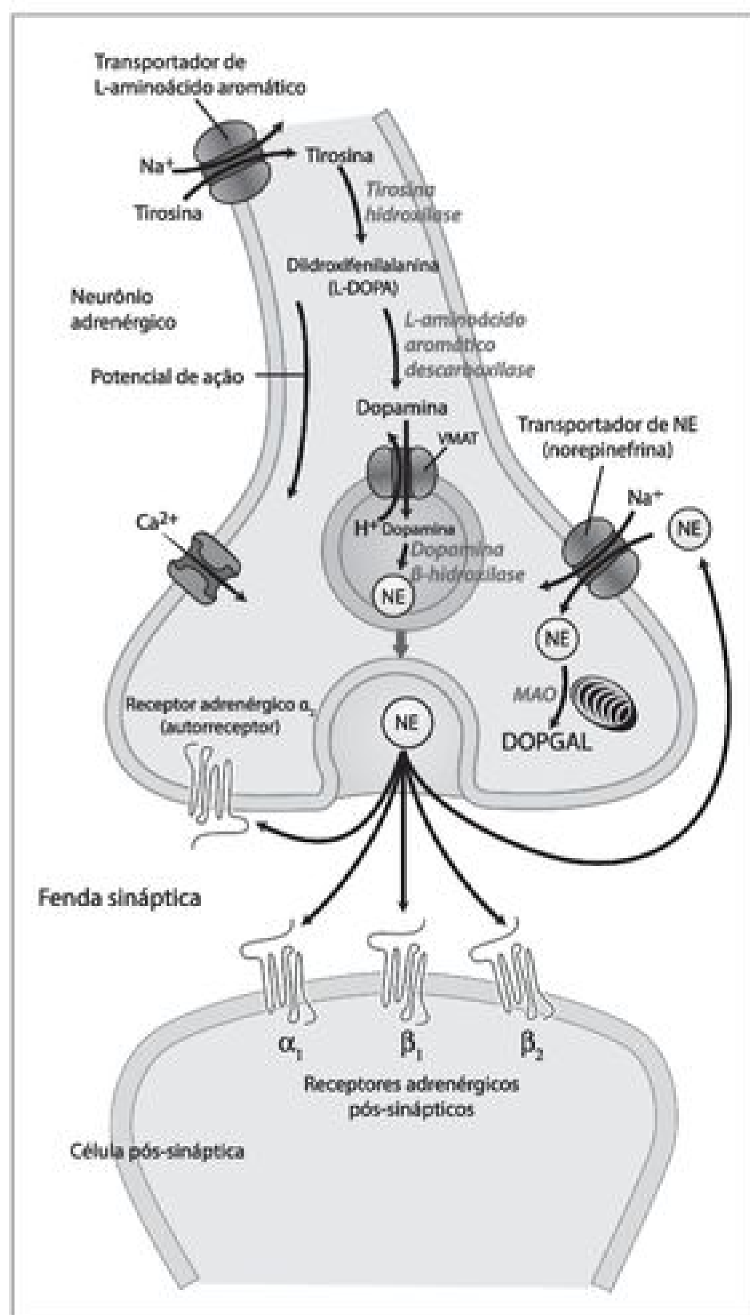


Figura 10. **Transmissão adrenérgica.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

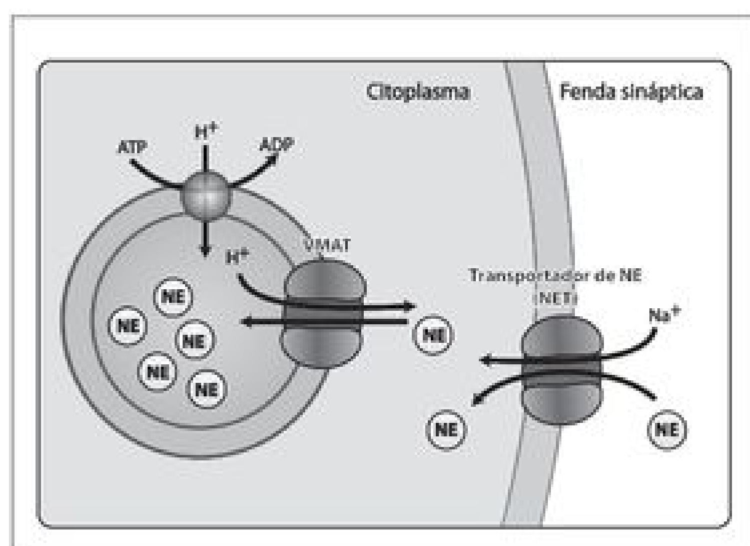


Figura 11. **Recaptação normal de norepinefrina de uma fenda sináptica e concentração de NE em uma vesícula sináptica.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

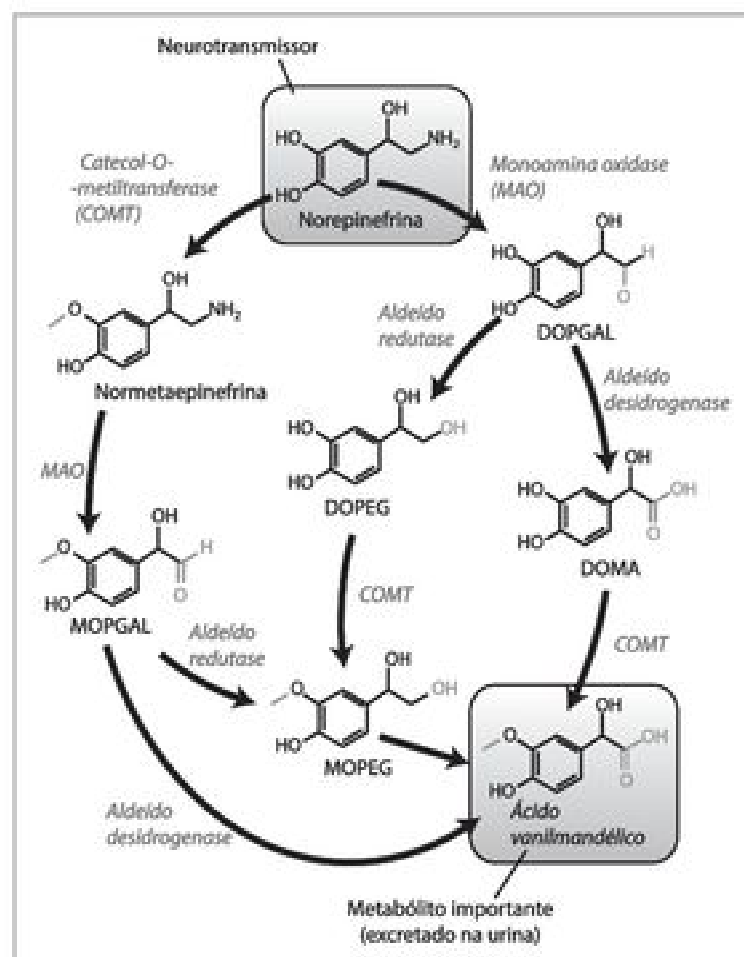


Figura 12. **Metabolização da norepinefrina.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Feocromocitoma: tumor de células cromafins produtor de catecolamina, leva a picos hipertensivos, pode ser diagnosticado por dosagem da enzima dopamina beta-hidroxilase e também pela concentração do ácido vanilmandélico na urina.

O efeito vasoconstritor (hipertensivo) da NE é mostrado na Figura 13. Observe que há dois picos pressóricos. Caso seja utilizada a suramina (S), um antagonista de ATP, o primeiro pico é abolido; caso seja utilizada a prazosina (P), antagonista alfa1-adrenérgico, o segundo pico é abolido; caso sejam utilizados os dois fármacos, a resposta hipertensiva é totalmente abolida. Isso demonstra a importância de outros transmissores além da NE (cotransmissores).

Modulação da secreção de NE

Vários fatores modulam a secreção de NE. Alguns inibem, como ACh, adenosina e ATP, enquanto outros estimulam, como adrenalina e angiotensina II (Figura 14).

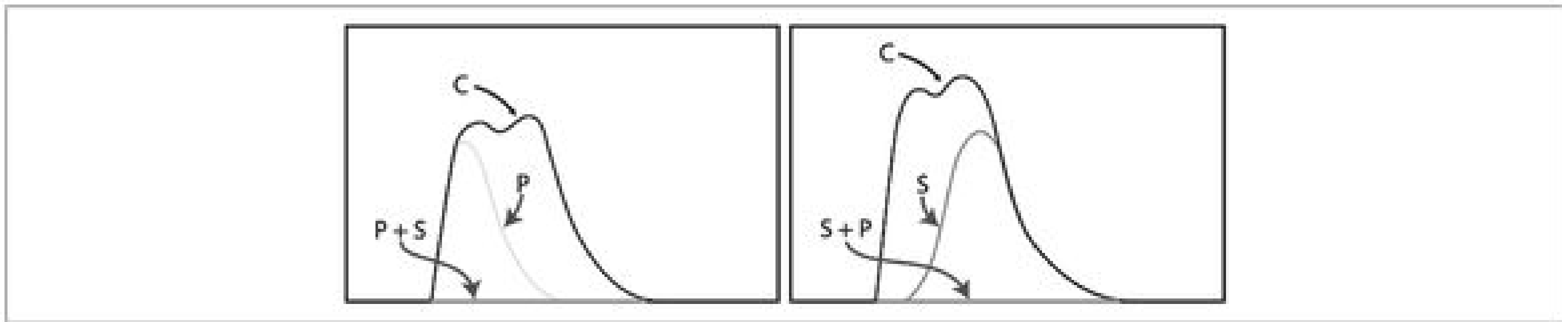


Figura 13. Efeito da cotransmissão.
Fonte: Rang et al., 2012.

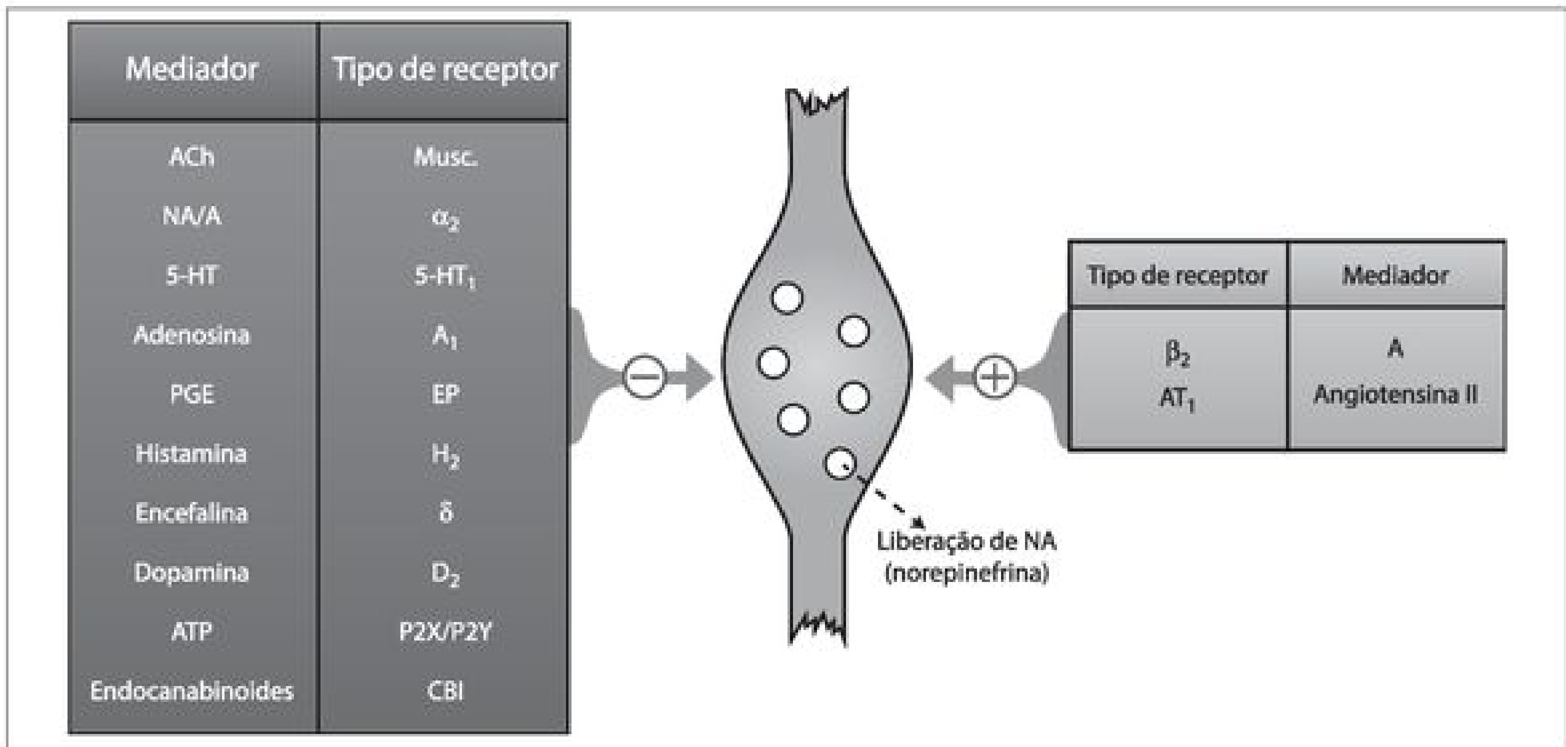


Figura 14. Modulação da liberação de norepinefrina.
Fonte: Rang et al., 2012.

Há, ainda, uma inibição entre os sistemas simpático e parassimpático. Observe que, quando se infunde adrenalina, ocorre diminuição da secreção de ACh, mesmo quando há estímulo para tal (Figura 15).

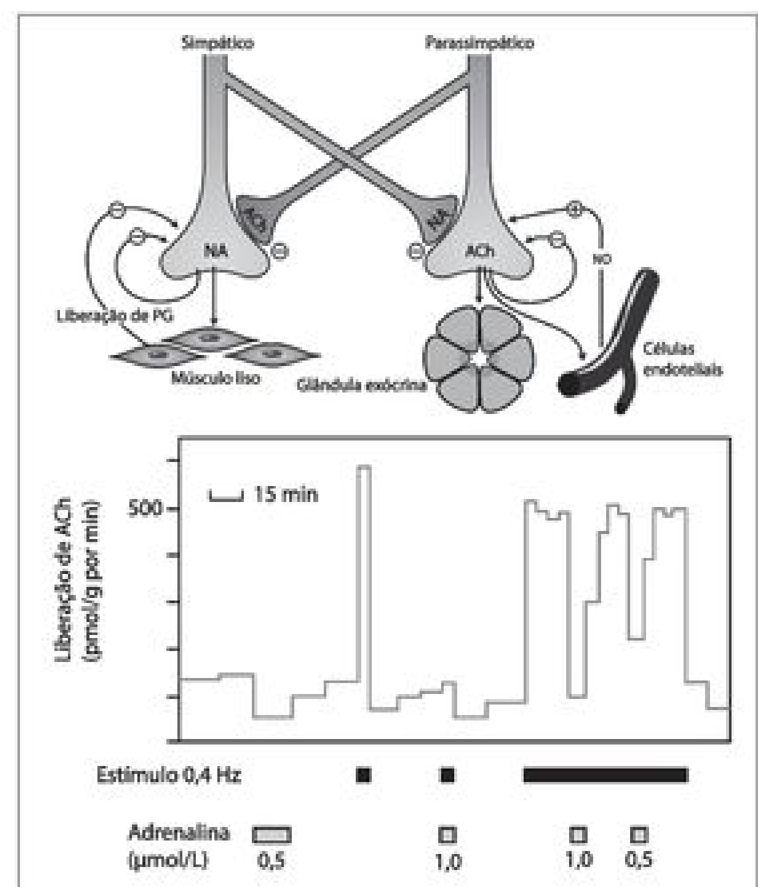


Figura 15. Modulação da liberação de ACh pela adrenalina.
Fonte: Rang et al., 2012.

Ações do SNA simpático

De forma simples, o simpático é responsável pela resposta luta ou fuga (nos EUA, é responsável pelos 4 F's: *fight*, *flight*, *fear* e *f****). Importante: o receptor muscarínico do sistema parassimpático também está envolvido em vários dos órgãos que serão descritos a seguir.

Olho

- No músculo radial da íris, pelo receptor alfa1, ocorre contração levando à midríase (pupila dilatada).
- No músculo ciliar, por meio do receptor beta2, ocorre relaxamento para adequar a visão para longe.

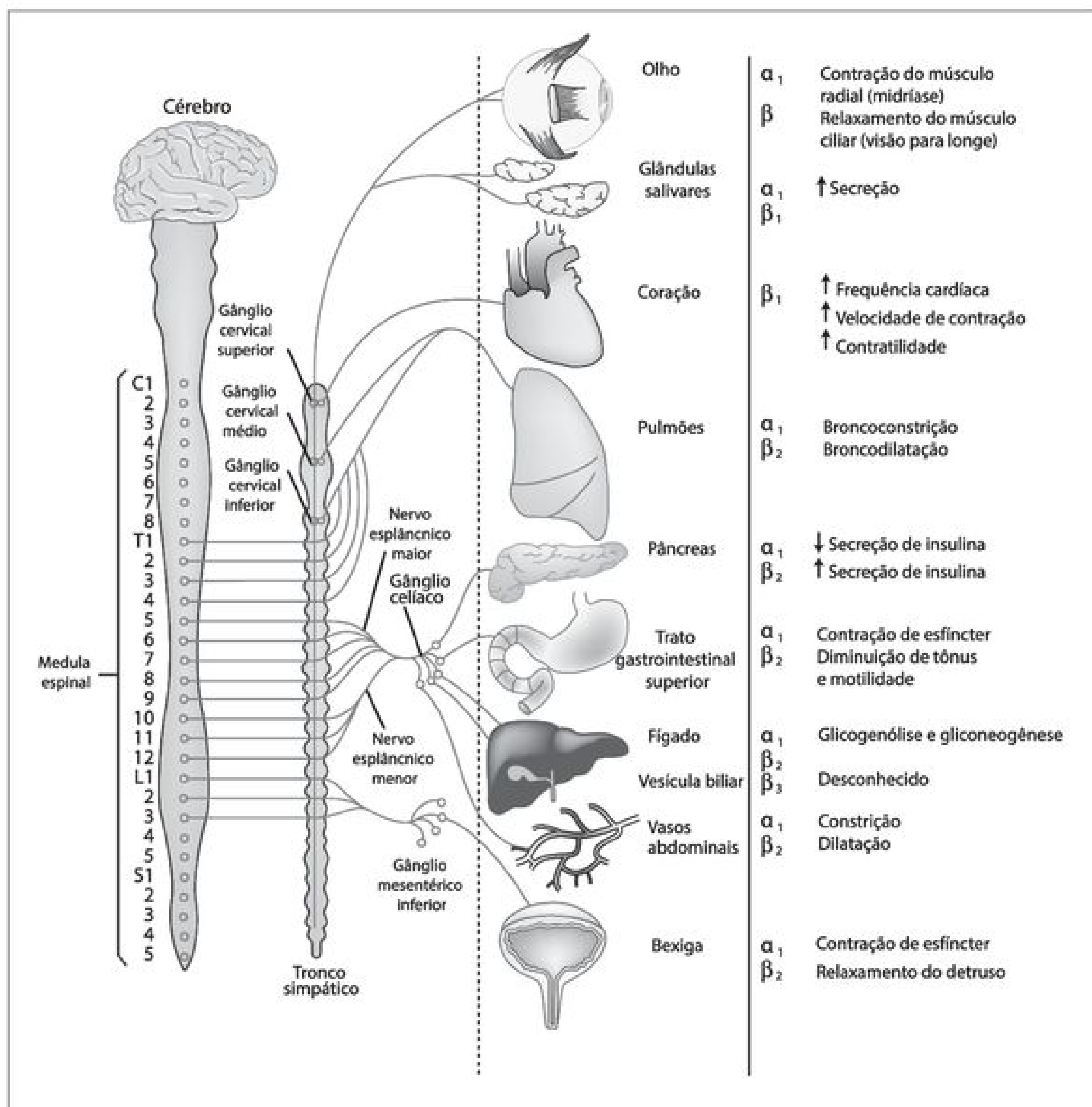


Figura 16. Efeitos gerais do sistema nervoso simpático.
Fonte: Morgan Jr. et al., 2006.

- Na glândula lacrimal, pelo receptor alfa, ocorre estímulo a secreção.

Pulmão

- No músculo liso brônquico e traqueal, pelo receptor beta2, ocorre relaxamento – formação de cAMP com extrusão de cálcio intracelular.
- Nas glândulas brônquicas, pelo receptor beta2, ocorre aumento da secreção, e, por meio do receptor alfa1, ocorre diminuição da secreção.

Coração

- No nó sinoatrial, pelo receptor beta1 (também beta2), ocorre aumento da FC (efeito cronotrópico positivo); no nó atrioventricular e no sistema His-Purkinje, pelo receptor beta1 (também beta2), ocorre aumento da automaticidade e da velocidade de condução.
- No átrio, pelo receptor beta1 (também beta2), ocorre aumento da contratilidade (efeito inotrópico positivo), do relaxamento (efeito lusitró-

pico positivo) e da velocidade de condução; no ventrículo, pelo receptor beta1 (também beta2), ocorre aumento da contratilidade, da velocidade de condução e da automaticidade.

Músculo liso vascular

Ocorre contração por meio de receptores alfa1-adrenérgicos. A vasoconstrição decorrente do aumento de cálcio intracelular leva a aumento da resistência vascular periférica e, consequentemente, da PA.

Rim

Nas células justaglomerulares, por meio dos receptores beta1-adrenérgicos, ocorre aumento da secreção de renina (nota: também há receptores alfa1-adrenérgicos que levam à redução da secreção de renina, porém o efeito é menos importante, havendo predomínio da resposta beta1-adrenérgica).

Pele

No músculo eretor do pelo, pelos receptores alfa1--adrenérgicos, ocorre contração; nas glândulas sudoríparas, pelos receptores alfa1-adrenérgicos, ocorre secreção.

Útero

- Na gestante, ocorrem contração, pelos receptores alfa1-adrenérgicos, e relaxamento, pelos receptores beta2-adrenérgicos.
- Na não gestante, ocorre relaxamento, por meio dos receptores beta2-adrenérgicos.

Órgão sexual masculino

Por meio dos receptores alfa1-adrenérgicos, ocorrem ejaculação (contração da próstata e do ducto deferente), contração do músculo eretor do pelo e secreção pelas glândulas sudoríparas.

Há grande importância do SNA NANC, que secreta NO que estimula a guanilato ciclase, formando cGMP, que ativa a PKG. A PKG ativada, por sua vez, diminui a concentração intracelular de cálcio, resultando no relaxamento da musculatura lisa, por inibição de canais para cálcio e estímulo de canais para potássio. Isso causa a ereção do pênis. O sindenafil (inibidor da 5-fosfodiesterase) estimula essa via por diminuir a degração do cGMP em 5'GMP.

Bexiga

- No músculo detrusor, ocorre relaxamento por meio do receptor beta2-adrenérgico.
- No trígono e no esfíncter, ocorre contração pelo receptor alfa1-adrenérgico. Ou seja, efeito retentor de urina. Além disso, é importante para evitar a ejaculação retrógrada.

Músculo esquelético

Por meio dos receptores beta2-adrenérgicos, ocorre aumento da contratilidade, da glicogenólise e da captação de potássio.

Fígado e vesícula biliar

- No fígado, pelos receptores alfa1 e beta2-adrenérgicos, ocorrem glicogenólise e gliconeogênese.
- Na vesícula e nos ductos biliares, pelos receptores beta2-adrenérgicos, ocorre relaxamento.

Pâncreas

- Nos ácinos, pelos receptores alfa-adrenérgicos, ocorre redução da secreção.
- Nas ilhotas de Langerhans (células beta), ocorrem redução da secreção de insulina por meio dos receptores alfa2-adrenérgicos e aumento da secreção de insulina pelos receptores beta2--adrenérgicos (o efeito alfa2 é muito mais importante do que o beta2).

Tecido adiposo

No adipócito, ocorre estímulo da lipólise (termogênese) pelos receptores alfa2, beta1 e beta3-adrenérgicos.

Vísceras do TGI (estômago e intestino)

Ocorrem redução da motilidade e do tônus da musculatura lisa, contração dos esfíncteres (alfa1-adrenérgico) e inibição da secreção (alfa2-adrenérgico).

Glândulas

Dependendo da glândula, o efeito é diferente. Nas salivares, ocorrem secreção de potássio (alfa1-adrenérgico) e secreção de amilase (beta-adrenérgico); nas sudoríparas, secreção localizada (alfa1-adrenérgico); na pineal, síntese de melatonina (beta-adrenérgico); nas lacrimais, aumento da secreção (alfa-adrenérgico); e na neuro-hipófise, secreção de ADH (beta1-adrenérgico).

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
4. Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical anestesiology 4.ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

6

SIMPATOMIMÉTICOS

INTRODUÇÃO

As drogas simpatomiméticas são os agonistas adrenérgicos, ou seja, os fármacos que reforçam os efeitos do sistema simpático. Os efeitos estão explicitados no capítulo anterior, mas são resumidos a seguir:

1. Ação excitatória periférica em alguns tipos de musculatura lisa (vasos de pele, rins, membranas) e glândulas (p.ex., salivares e sudoríparas).
2. Ação inibitória periférica em alguns tipos de musculatura lisa (parede do trato gastrointestinal [TGI], árvore brônquica, vasos de musculatura esquelética).
3. Ação cardíaca excitatória que aumenta a força de contração e a frequência cardíaca (FC).
4. Ações metabólicas, como aumento da glicogenólise hepática e muscular e liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo.
5. Ações endócrinas como a modulação (aumento ou diminuição) de insulina, renina e hormônios hipofisários.
6. Ações no sistema nervoso central (SNC), como estimulação respiratória, estado de alerta e atividade psicomotora e redução do apetite.
7. Ações pré-juncionais que tanto podem inibir como facilitar a liberação de neurotransmissores, sendo a inibição a de maior importância fisiológica.

CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS SIMPATOMIMÉTICAS

As catecolaminas e as drogas simpatomiméticas podem ser divididas de formas variadas. Aqui, utilizam-se duas classificações, sendo a primeira por razões históricas e a segunda, mais atual e útil do ponto de vista terapêutico, por considerar o mecanismo de ação.

Classificação química

Os fármacos adrenérgicos podem ser classificados em: aminas aromáticas, aminas alicíclicas, aminas alifáticas e derivados imidazolínicos.

Aminas aromáticas

São utilizados como vasopressores, broncodilatadores e descongestionantes nasais. Exemplos: epinefrina, levarterenol, isoprenalina, efedrina, metaraminol, terbutalina, fenoterol, etc. A estrutura básica é a feniletilamina (Figura 1).

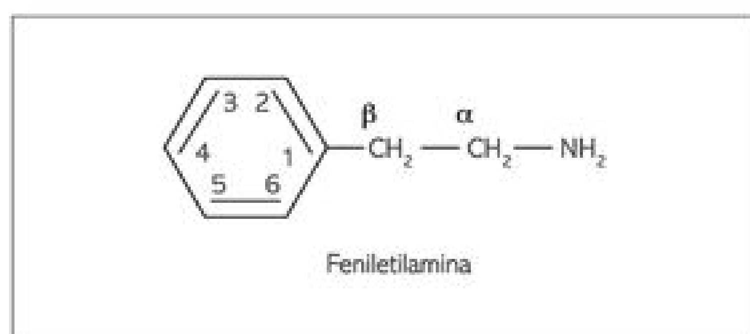


Figura 1. Estrutura química da feniletilamina.

Caso ela seja hidroxilada nos carbonos 3 e 4 do anel benzênico, formará o grupo catecol (Figura 2). Essa alteração na molécula aumenta a afinidade em receptores alfa e beta (principalmente) e permite metabolização do fármaco pela catecol O-metiltransferase (COMT). Dessa forma, as catecolaminas não podem ser administradas por via oral (VO).

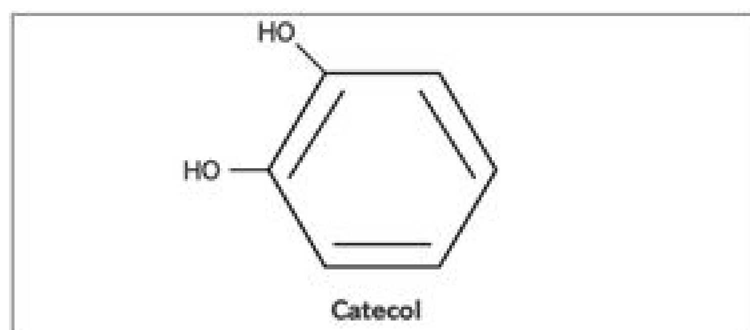


Figura 2. Estrutura química do catecol.

A monoamina oxidase (MAO) age no carbono alfa e, para metabolizar o composto, requer que a cadeia seja o hidrogênio.

À medida que se substitui a amina, a afinidade pelo receptor beta aumenta e pelo alfa diminui. Dessa forma, a norepinefrina (NE) apresenta a menor afinidade, seguida da adrenalina e, então, da isoprenalina (Figura 3).

A efedrina (Figura 4), por não ter o grupo catecólico, não sofre degradação pela COMT (nem pela MAO). Dessa forma, pode ser administrada por VO.

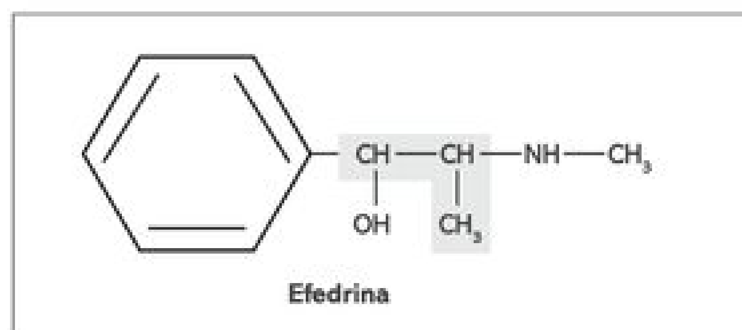


Figura 4. Estrutura químida da efedrina.

O salbutamol é uma molécula grande e, portanto, interage com o receptor beta (e não com o alfa). É utilizado no tratamento de asma.

Aminas alicíclicas

Apresentam efeitos semelhantes à efedrina (ativa receptores beta), mas são menos ativos como estimulantes centrais (ou seja, menos lipossolúveis). Exemplos: ciclopentamina e propilexedrina.

Aminas alifáticas

São usadas, principalmente, como descongestionantes nasais, de aplicação tópica. Exemplos: heptaminol, isometepteno e tuaminoeptano.

Derivados imidazolínicos

São aplicados topicamente em preparações oftálmicas e como descongestionantes nasais, não raramente, em associação com outros fármacos. Exemplos: nafazolina, xilometazolina, oximetazolina e fenoxazolina.

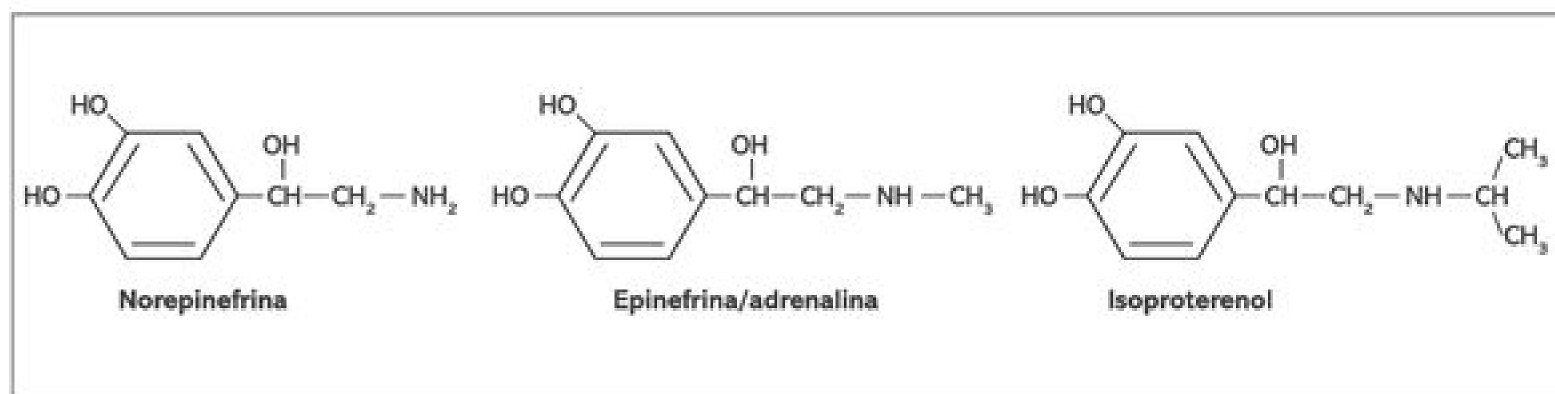


Figura 3. Estruturas químicas da norepinefrina, da epinefrina/adrenalina e do isoproterenol.

Tabela 1. Características gerais de algumas catecolaminas

Substância	Afinidade beta	Afinidade alfa	Degradação pela COMT	Degradação pela MAO
Adrenalina	+++	+	Sim	Sim
Norepinefrina	++	++	Sim	Sim
Isoprenalina	+++	-	Sim	Sim
Efedrina	+++	++	Não	Não
Fenilefrina	-	++	Não	Sim
Salbutamol	++++	-	Não	Sim
Metoxamina	-	+	Não	Não

Classificação farmacológica

Os fármacos adrenérgicos podem agir de forma direta (a droga liga-se ao receptor e promove o efeito) – inespecíficos ou específicos –, indireta (a droga aumenta a disponibilidade de NE ou adrenalina) – aumento da síntese de neurotransmissor ou redução da metabolização ou redução da receptação do neurotransmissor –, e mista. A Figura 5 ilustra a classificação das drogas simpatomiméticas.

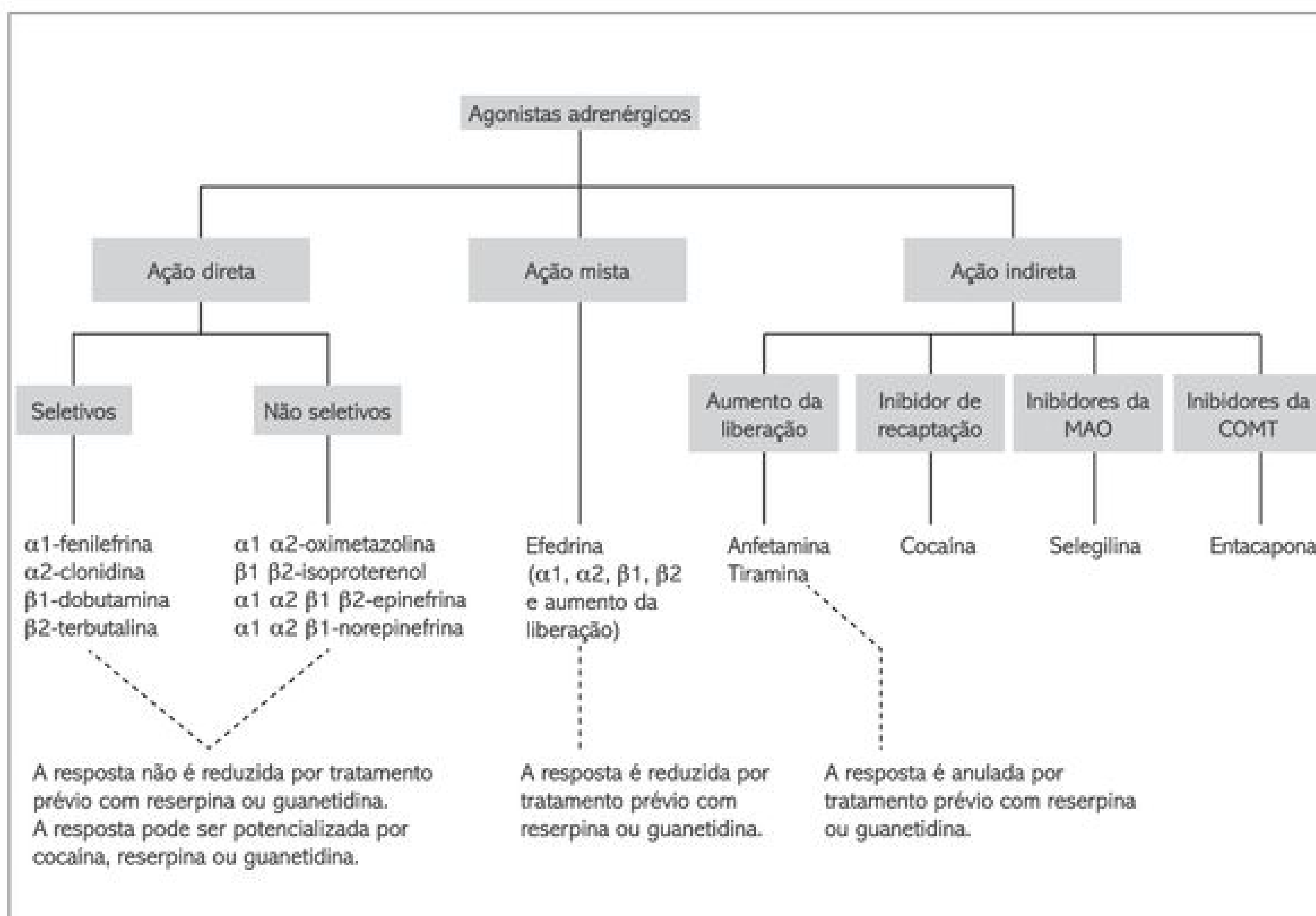


Figura 5. Classificação dos simpatomiméticos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Agonistas de ação direta

São drogas que agem diretamente no receptor, ativando-o. A Figura 6 indica o mecanismo de ação dos receptores alfa1, alfa2 e beta-adrenérgicos.

Agonistas de ação direta não seletivos (inespecíficos)

Os principais fármacos agonistas são as catecolaminas endógenas (adrenalina e norepinefrina). Além delas, a isoprenalina (ou isoproterenol) é outra droga importante.

Norepinefrina

- Age em receptores alfa1, alfa2 e beta1-adrenérgicos.
- Indicações: choque séptico; situações em que se deseja elevar o efeito vasoconstritor periférico (RVP).
- Efeitos (colaterais): elevação da pressão arterial (PA), vasoconstrição periférica e visceral, oligúria (vasoconstrição renal), taquicardia, tremor fino das mãos, palidez, hipertensão, hiperglicemia, ansiedade, etc.

Adrenalina

- Age em receptores alfa1, alfa2, beta1 e beta2--adrenérgicos.
- Indicações: asma brônquica (efeito broncodilatador beta2), vasopressor (efeito vasoconstritor alfa1) e parada cardíaca (estimulador da função cardíaca beta1).
- Efeitos (colaterais): elevação da PA; vasoconstrição periférica e visceral, oligúria (vasoconstrição renal), taquicardia, tremor fino das mãos, palidez, hipertensão, hiperglicemia, ansiedade, etc.

Isoprenalina (isoproterenol)

- Age em receptores beta1 e beta2-adrenérgicos.
- Indicações: asma brônquica (efeito broncodilatador beta2).
- Efeitos (colaterais): taquicardia, arritmias do tipo *torsades de pointes*, tremor das mãos e queda da PA.

Essas três substâncias têm efeitos na PA que merecem destaque. A NE aumenta a PA por aumentar a RVP; a adrenalina aumenta a PA por aumentar a contratilidade cardíaca e a FC, embora diminua a RVP; já a isoprenalina diminui a PA (só age em beta2), causando vasodilatação e aumento dos efeitos cardíacos.

Agonistas de ação direta seletivos (específicos)

Há tanto agonistas dos receptores alfa como dos beta. É importante ressaltar que, embora se diga que sejam seletivos, em elevadas concentrações, ativam outros receptores. Dessa forma, a seletividade é relativa, não absoluta.

Agonistas alfa1-seletivos

Usados principalmente em razão do efeito vasoconstritor. São usos comuns: descongestionante nasal (receptores alfa na mucosa nasal – vasoconstrição auxilia a

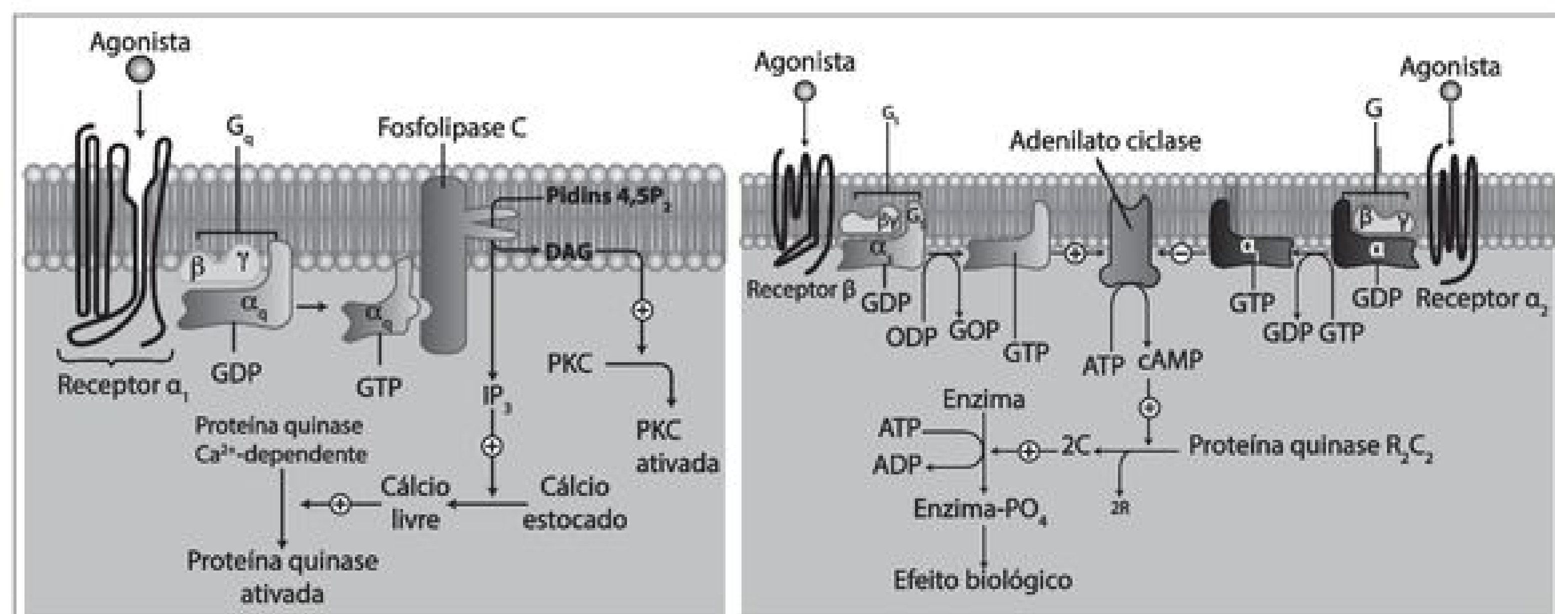


Figura 6. Mecanismo de ação dos receptores alfa1, alfa2 e beta-adrenérgicos.
Fonte: Katzung et al., 2010.

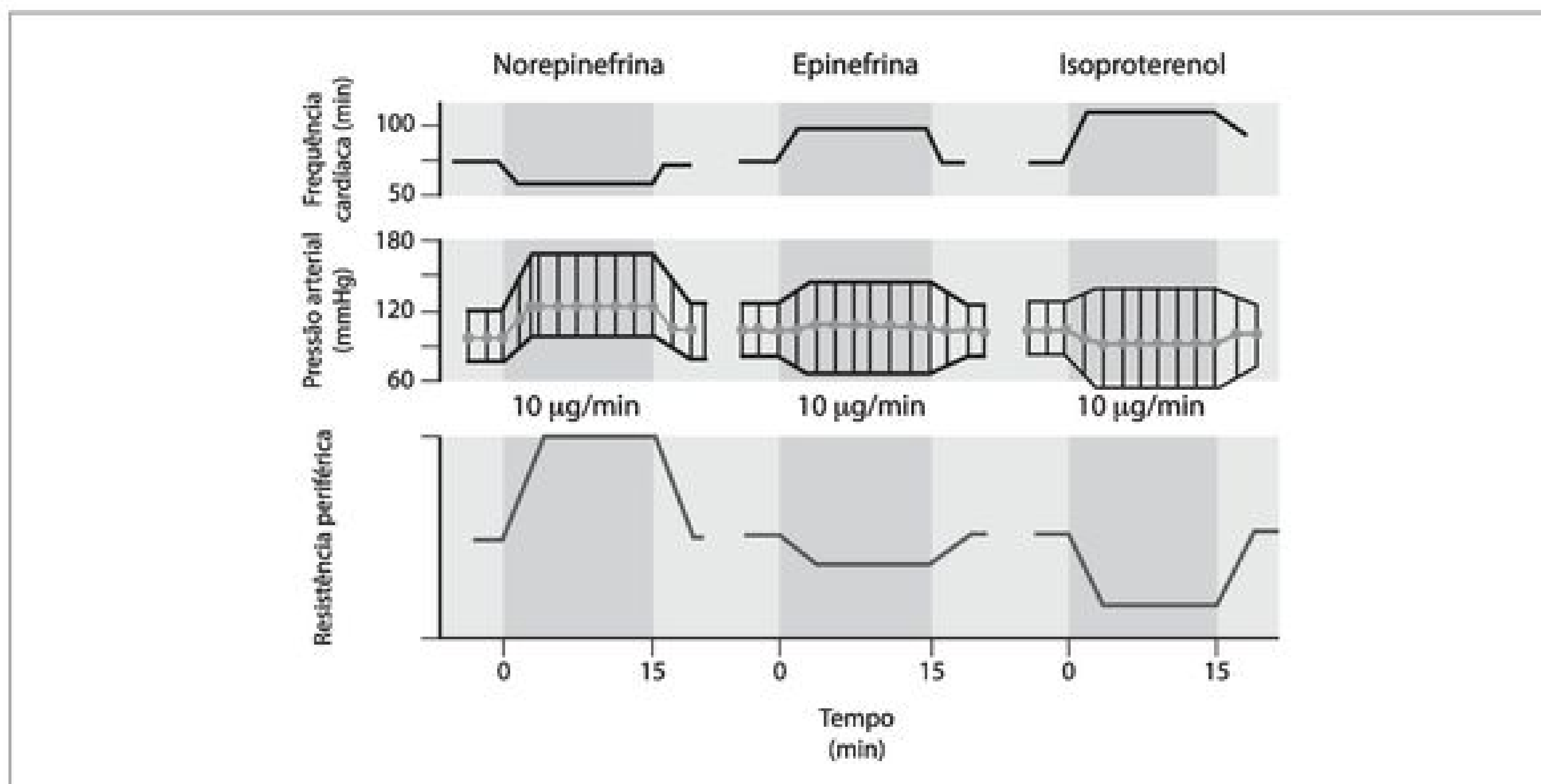


Figura 7. Efeito da norepinefrina, da adrenalina e do isoproterenol sobre a frequência cardíaca, a pressão arterial e a resistência vascular periférica.
Fonte: Goodman et al., 1996.

passagem de ar e na redução da secreção), tratamento de taquicardia (pelo barorreflexo) e midriáticos.

- Fenilefrina:
  - Indicações: descongestionante nasal normalmente usado em associação com outros medicamentos.
  - Efeitos (colaterais): ansiedade, arritmia cardíaca, aumento transitório da PA, cefaleias, confusão mental, dependências, depressão do SNC, angina, estimulação do SNC (convulsões, colapso cardiovascular), excitabilidade, anorexia, fraqueza, tonturas, sonolência, tremores, vômitos, etc.
- Metoxamina:
  - Indicações: taquicardia paroxística ventricular (vasoconstrição leva a aumento da PA com bradicardia reflexa).

Agonistas alfa2-seletivos

Agentes sedativos clássicos (analgesia e sedação semelhantes às provocadas pelo estímulo de receptores opioides); reduzem a atividade simpática; promovem acentuado relaxamento muscular. Indicações comuns: efeitos cardiopulmonares, ataxia, ptose labial, aumento da glicemia e glicosúria, redução da motilidade intestinal, aumento da tonicidade uterina, etc.

- Clonidina:
  - Indicações: hipertensão (diminui cAMP diminuindo o influxo de cálcio e, assim, a exocitose de NE; dessa forma, inibe a transmissão neuronal reduzindo o tônus simpático).
  - Efeitos (colaterais): hipotensão postural, sedação e bradicardia.

Agonistas beta1-seletivos

- Dobutamina:
  - Indicações: choques de origem cardiogênica ou em ocasiões em que há comprometimento cardiogênico (efeito inotrópico; cuidado com efeito cronotrópico – elevadas concentrações).
  - Efeitos (colaterais): arritmias cardíacas (fibrilação), elevação da PA.

Agonistas beta2-seletivos

Os agonistas beta2-seletivos são, majoritariamente, utilizados para tratamento de doenças pulmonares obstrutivas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Isso se deve ao efeito bronco-

dilatador. Por isso são divididos conforme a duração do efeito: curta duração (3 a 6 horas) e longa duração (aproximadamente 12 horas). A indicação geral é: broncoespasmo diurno e noturno, associado com asma, bronquite e enfisema. Efeitos (colaterais) gerais: taquicardia, tremor fino das mãos (aumento da contração muscular). Além disso, causa vasodilatação, aumento da FC e contração cardíaca (efeito beta1).

- Salbutamol (curta duração):
  - Indicações: crise ou exacerbação da asma; usado também para retardar o parto prematuro.
- Salmeterol (longa duração):
  - Indicações: broncoespasmo diurno e noturno, associado com asma ou DPOC.

Nota: os efeitos sistêmicos são ocasionados mesmo com a inalação da medicação, visto que cerca de 75% são ingeridos, e o restante, que é inalado, atinge a circulação pelo pulmão.

Agonistas de ação indireta

Os fármacos de ação indireta agem de três formas básicas: aumento da liberação de neurotransmissor na fenda sináptica, diminuição da recaptação do neurotransmissor e diminuição da metabolização de neurotransmissor.

Aumento da liberação

Dois exemplos importantes: anfetamina e tiramina.

Anfetamina

A anfetamina compete pela NE no transportador VMAT (que coloca a NE na vesícula) e no NET, dessa forma, desloca a NE ao citosol, que é, em parte, metabolizado pela MAO, mas também escapa para a fenda sináptica do transporte reverso.

Efeitos: aumento da pressão (tanto sistólica como diastólica) com redução da FC (de forma reflexa), contração do esfincter vesical (tratamento de enurese e incontinência), estimulação do centro respiratório, redução de sono e fadiga, efeito analgésico leve, anorexia (tratamento de obesidade). Efeitos colaterais: uso crônico – fadiga, depressão, cefaleia, insônia, redução da libido, irritabilidade e agressividade –, efeitos psicóticos – ansiedade, delírio, alucinações e transtornos do pânico – e dependência – angina, hipertensão pulmonar, xerostomia, náuseas, vômitos e cólicas.

Tiramina

A tiramina é uma amina metabolizada pela MAO no fígado e no TGI. No entanto, pacientes que tomam IMAO têm a tiramina absorvida no intestino, que chega à circulação e é captada por neurônios simpáticos, até as vesículas pela VMAT. Dessa forma, uma sobrecarga de tiramina pode levar a grande deslocamento de NE, o que causa crises hipertensivas. Está presente em alimentos fermentados, vinho tinto e queijos.

A guanetidina tem mecanismo de ação similar. Se o efeito é agudo, ocorre uma sobrecarga de NE com exacerbação do simpático (efeito pode ser bloqueado pela reserpina, que bloqueia a VMAT). Contudo, em caso crônico, a MAO dá conta de degradar a NE e há diminuição do tônus simpático.

Diminuição da recaptação

Dois exemplos importantes: anfetamina e cocaína.

Cocaína

A cocaína bloqueia o NET, aumentando a concentração de NE na fenda sináptica. Tem como efeitos: taquicardia, vasoconstrição, aumento da PA. Já no SNC, causa euforia, loquacidade, aumento do prazer e de atividade motora, podendo ocasionar dependência, arritmias, trombose coronariana ou cerebral.

Diminuição da metabolização

São as drogas inibidoras da MAO (IMAO) e da COMT (ICOMT).

Usos: antidepressivos, déficit de atenção/hiperatividade; doença de Parkinson.

Terminação nervosa pós-ganglionar
NET
NE
VMAT
Célula efetora
Anfetamina
Transporte reverso
VMAT
Metabólitos
Vesícula sináptica
NA
MAO
NET
Anfetamina
Receptores pós-sinápticos

Figura 8. Mecanismo de ação da anfetamina.
Fonte: Katzung et al., 2010.

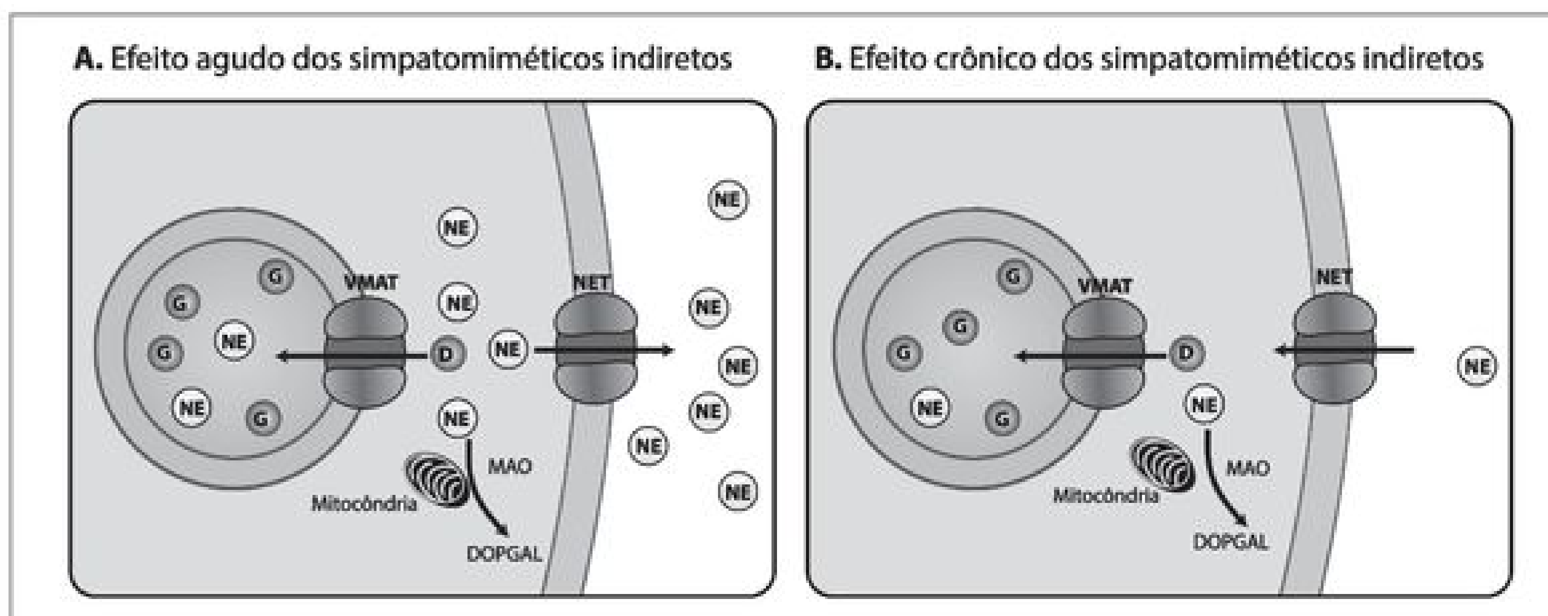


Figura 9. Efeitos agudo e crônico de simpatomiméticos indiretos.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

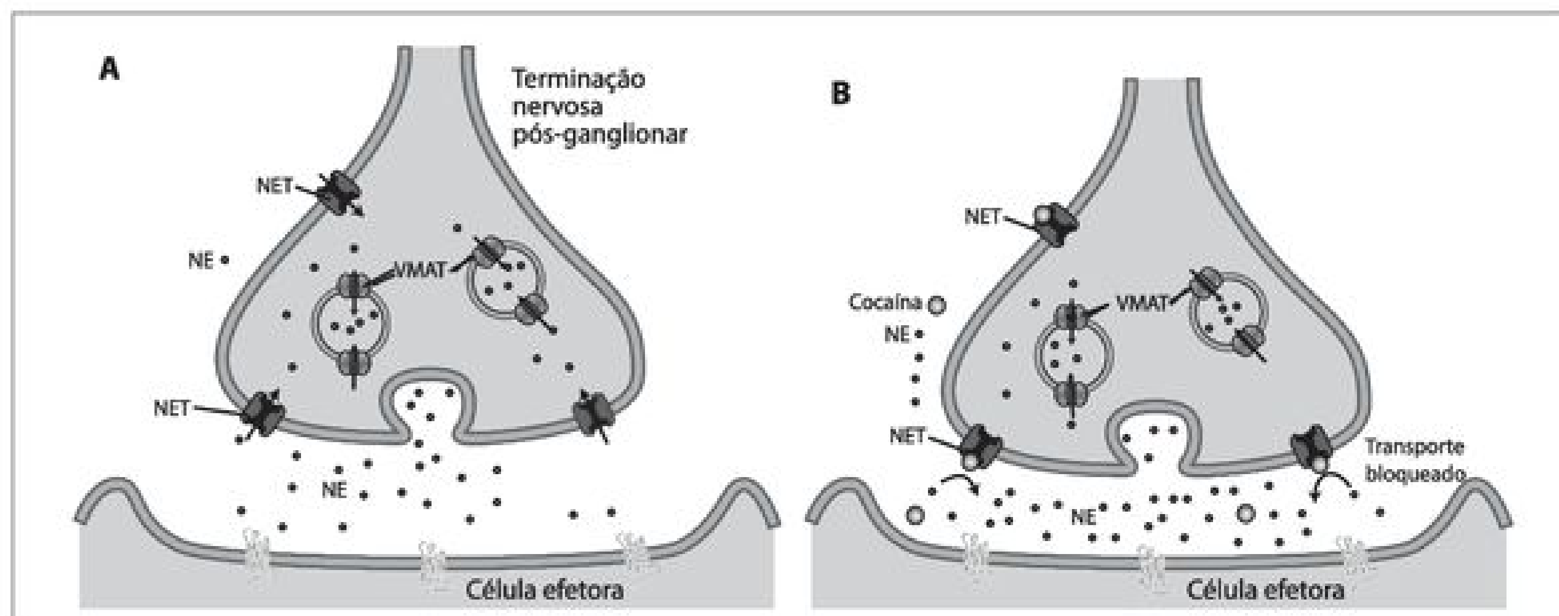


Figura 10. Mecanismo de ação da cocaína.
Fonte: Katzung et al., 2010.

IMAO

Exemplos: iproniazida, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromida, moclobemida, etc.

ICOMT

Exemplos: tolcapona e entocapona.

Agonistas de ação mista

Os fármacos de ação mista agem de três formas básicas, além, é claro, de agir de forma direta (ligação ao receptor adrenérgico): aumento da liberação de neurotransmissor na fenda sináptica, diminuição da recaptação do neurotransmissor e diminuição da metabolização de neurotransmissor.

Aumento da liberação

Dopamina, efedrina, anfetaminas, pseudoefedrina e fenilpropanolamina.

Dopamina

- Indicações: choque séptico, choque cardiogênico e situações de baixo fluxo renal.
- Efeitos (colaterais): arritmias cardíacas, elevação da PA, vasoconstrição, poliúria com consequente desequilíbrio hidreletrolítico.
- Mecanismos: precursor imediato da NE e adrenalina.
    - Age em receptor D1 (rim, mesentério, coronárias) → dilatação; aumento do RFG, aumento da excreção de sódio.
    - Age em receptor beta1 (coração) → inotropismo positivo.
    - Age em receptor alfa1 (vasos) → vasoconstrição, aumento da PA.

Efedrina/pseudoefedrina

Indicações: broncoespasmo, choque, descongestionante nasal e hipotensão.

Efeitos (colaterais): agitação, alucinações, ansiedade, aumento da PA, aumento da FC, confusão mental, delírio, precordialgia, euforia, excitação, anorexia, insônia, irritabilidade, náuseas, palidez, palpitação, xerostomia, tremores, etc.

Mecanismo: agonistas alfa e beta, além de aumentar a secreção de NE dos neurônios simpáticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

7

SIMPATOLÍTICOS

INTRODUÇÃO

Os fármacos simpatolíticos, também chamados de antiadrenérgicos ou antagonistas adrenérgicos têm como função a retirada do tônus simpático. Dessa forma, eles diminuem os efeitos proporcionados pela ativação dos receptores adrenérgicos. Podem ser classificados em fármacos de ação direta – antagonistas dos receptores alfa ou beta – e em fármacos de ação indireta – diminuem a liberação ou a síntese de norepinefrina (NE).

O primeiro bloqueador adrenérgico foi descoberto em 1906 por Dale, ao estudar os alcaloides de ergot.

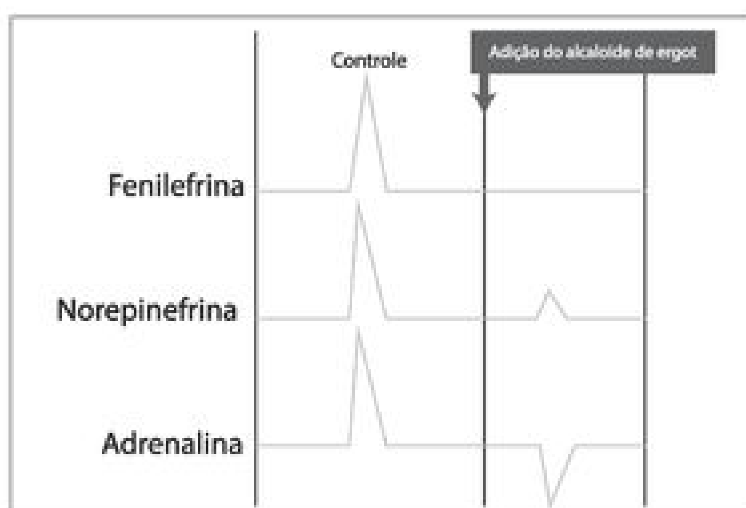


Figura 1. Efeito do alcaloide de ergot sobre a pressão arterial quando se utiliza fenilefrina, norepinefrina e adrenalina. Fonte: Profa. Dra. Maria Helena, Farmacologia (ICB-USP), 2013.

A fenilefrina, um agonista alfa1-adrenérgico, promove uma elevação da pressão arterial (PA) por ação na musculatura lisa dos vasos, ocasionando vasoconstrição com aumento da resistência vascular periférica (RVP). A NE, agonista alfa1, alfa2 e beta1-adrenérgico, promove elevação da PA pelo mecanismo da fenilefrina, mas também pelo efeito beta1 cardíaco (inotropismo e cronotropismo positivo). Já a adrenalina, agonista alfa1, alfa2, beta1 e beta2, promove elevação da PA pelo mesmo efeito da NE, porém menor, por ocasionar vasodilatação na musculatura esquelética. Ao adicionar o alcaloide de ergot, a ação da fenilefrina é abolida. Disso, pode-se concluir que ele é um antagonista alfa1-adrenérgico. Para a NE, há pequena elevação da PA, decorrente do efeito cardíaco beta1. Para a adrenalina, ocorre diminuição da PA, pois o efeito beta2 supera o beta1.

O excesso de alcaloide de ergot promove intoxicação, chamada de ergotismo (ou síndrome de Santo Antônio). O mecanismo de ação é o bloqueio alfa-adrenérgico e serotoninérgico.

O fenômeno hipotensor da adrenalina na presença do alcaloide de ergot é chamado de inversão vasomotora da adrenalina.

ANTAGONISTAS DE RECEPTOR ADRENÉRGICO (AÇÃO DIRETA)

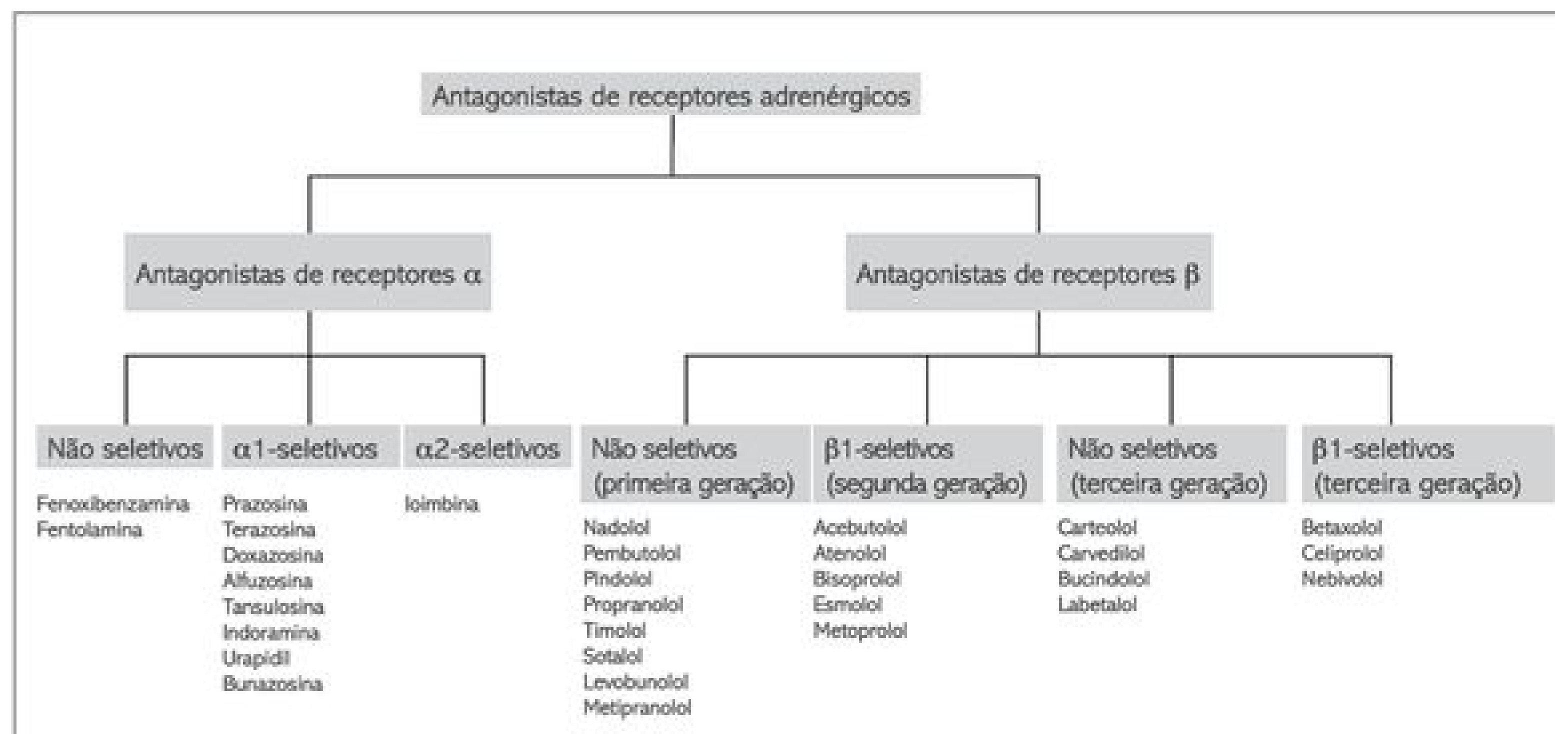


Figura 2. Classificação dos simpatolíticos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

ANTAGONISTAS ALFA-ADRENÉRGICOS

Os antagonistas alfa-adrenérgicos podem ser subdivididos em não seletivos (p.ex., fenoxibenzamina e fentolamina) e seletivos (alfa1-prazosina e alfa2-ioimbina).

A fentolamina e a prazosina são antagonistas competitivos reversíveis, enquanto a fenoxibenzamina é um antagonista irreversível.

Antagonistas não seletivos de receptores alfa-adrenérgicos

As drogas principais são a fenoxibenzamina e a fentolamina. Seus efeitos (colaterais) são: hipotensão postural, congestão nasal, taquicardia, inibição da ejaculação e redução da retenção urinária.

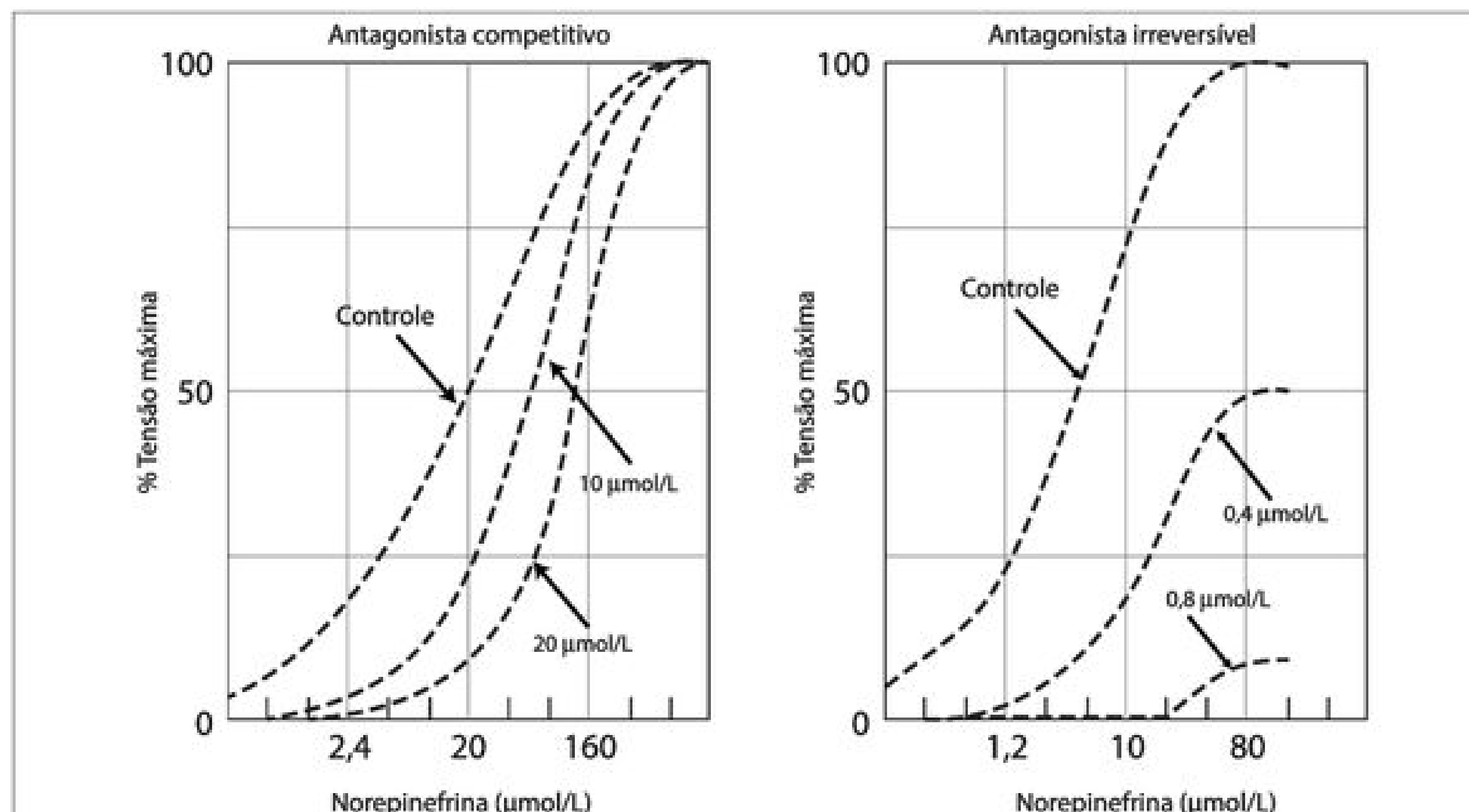


Figura 3. Efeito da adição de antagonista competitivo reversível (p.ex.: fentolamina) e antagonista irreversível (p.ex.: fenoxibenzamina).
Fonte: Katzung e Masters, 2010.

Fenoxibenzamina e haloalquilaminas

Ligam-se covalentemente ao receptor, ou seja, fazem bloqueio irreversível de receptores alfa1 e alfa2. Dessa forma, promovem vasodilatação arteriolar e venosa, com redução da RVP, da pré-carga e da PA média. Além disso, causam aumento da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC) por bloqueio alfa2 (aumento do tônus simpático), mas como alfa1 está inibido, NE age em receptor beta. Além disso, por reduzir a PA, aumentam a FC por barorreflexo (que aumenta a ativação simpática).

Têm grande importância clínica no tratamento pré-cirúrgico do feocromocitoma, porque o antagonismo é irreversível. Na manipulação do tumor, pode ocorrer enorme descarga de catecolaminas que levariam a uma crise hipertensiva, resultando em provável morte. Caso o antagonista fosse reversível, elevadas concentrações de catecolaminas deslocariam o antagonista do receptor.

Outro uso: tratamento de hiperplasia prostática benigna (auxilia na micção; receptor alfa induz ao crescimento de músculo liso).

Efeitos colaterais: hipotensão postural e obstrução nasal.

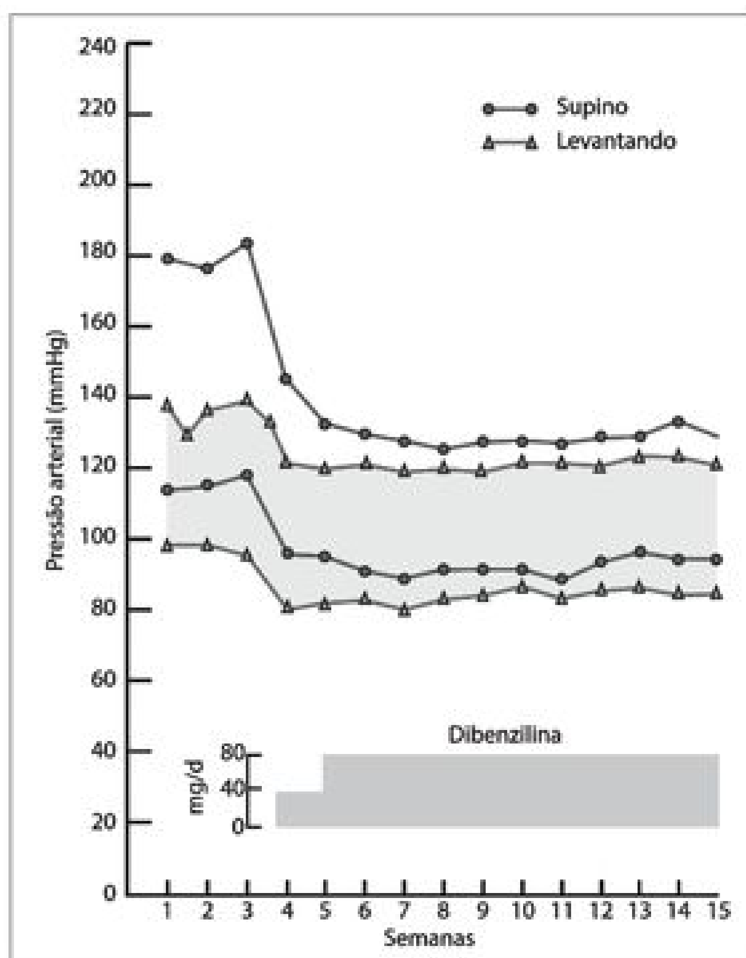


Figura 4. Efeito da fenoxibenzamina sobre a pressão arterial.
Fonte: Katzung e Masters, 2010.

Fentolamina e tolazolina

Ao contrário da fenoxibenzamina, ligam-se de forma reversível ao receptor alfa-adrenérgico. Seus efeitos são: dilatação arterial e venosa, com redução da RVP e da PA média (PAM); aumento da FC e do DC.

São utilizadas para o controle da PA de pacientes com feocromocitoma, por reduzir a PA. Além disso, são aplicados em tratamento para crises hipertensivas, como na retirada abrupta da clonidina e na ingestão de alimentos ricos em tiramina associados a uso de IMAO.

O principal efeito (adverso) é a hipotensão postural.

Antagonistas seletivos de receptores alfa1-adrenérgicos

As drogas principais são prazosina, terazosina, doxazosina, alfuzosina e tansulosina. O uso clínico delas está indicado para tratamento de hipertensão arterial, hiperplasia benigna da próstata (HBP) (por melhorar a retenção urinária e promover relaxamento esfincteriano). Embora sejam seletivas, em elevadas concentrações, são capazes de se ligar a receptores alfa2-adrenérgicos. O mecanismo de ação é a dilatação arterial e venosa, redução da RVP e PAM, sem alteração da FC e do DC (podem causar taquicardia reflexa).

Por serem seletivas, não diminuem o tônus simpático como os antagonistas não seletivos e, dessa forma, não há aumento da secreção de NE com consequente ação em receptor beta. O principal efeito adverso é a hipotensão postural.

Antagonistas seletivos de receptores alfa2-adrenérgicos

A droga principal é a ioimbina. Ela penetra rapidamente no sistema nervoso central (SNC), leva ao aumento da PA, da FC e da atividade motora e gera tremores. Embora sejam antagonistas seletivos, em elevadas concentrações, eles são capazes de se ligar a receptores alfa1-adrenérgicos. No passado, foram utilizados para tratamento de disfunção erétil. O mecanismo de ação é a diminuição do *feedback* negativo pelo receptor alfa2-adrenérgico com aumento do tônus simpático.

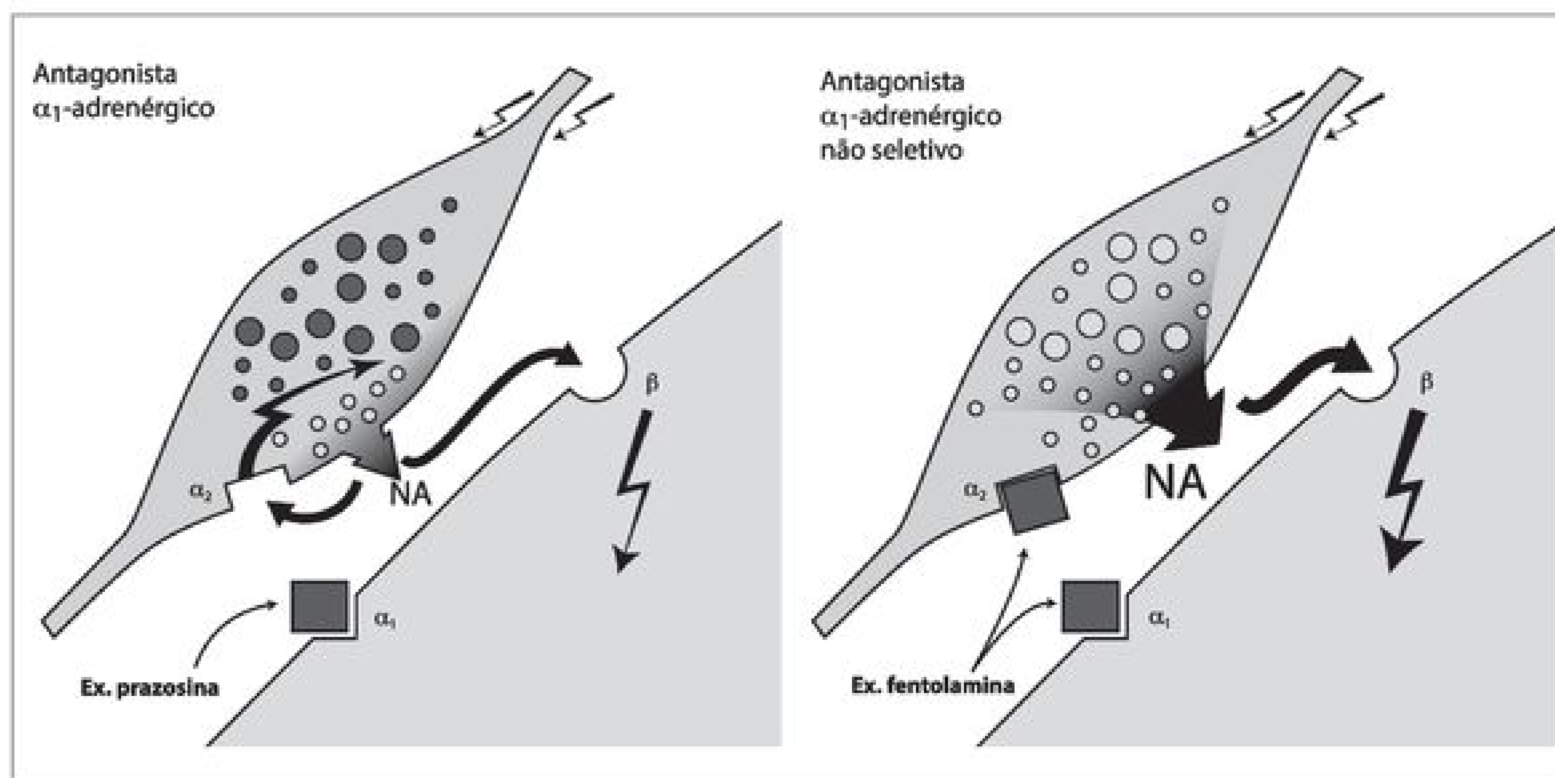


Figura 5. Comparação do efeito de antagonistas alfa1-adrenérgicos seletivos e não seletivos.

ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS

Os antagonistas beta-adrenérgicos podem ser subdivididos em não seletivos (p.ex., propranolol) e seletivos (beta1 – atenolol – e beta1 com efeitos adicionais – carvedilol). Outra possível classificação é dividir em gerações: a primeira geração comporta os não seletivos; a segunda geração é constituída pelos beta1-seletivos; e a terceira geração contêm os não seletivos ou beta1-seletivos com efeitos cardiovasculares adicionais. Vale lembrar que, embora sejam seletivos, em elevadas doses, podem bloquear beta2 também. O mecanismo de antagonismo é competitivo reversível.

Efeito rebote: a parada abrupta do uso de betabloqueadores causa sintomas graves como arritmias cardíacas, agravamento da insuficiência coronariana, infarto do miocárdio e morte súbita. Os possíveis mecanismos são: cessação dos efeitos protetores dos betabloqueadores, aumento da sensibilidade dos receptores betaadrenérgicos, aumento do número de receptores beta-adrenérgicos (*up-regulation*) e aumento das catecolaminas circulantes.

Atividade simpatomimética intrínseca (atividade agonista parcial): alguns betabloqueadores, além de impedir o acesso das catecolaminas aos receptores bloqueados, podem ativar ligeiramente os receptores beta, assegurando, assim, um tônus simpático basal.

Antagonistas não seletivos de receptores beta-adrenérgicos

As drogas principais são propranolol, nadolol e timolol. Os efeitos terapêuticos são: ausência de vasodilatação, redução da FC, redução da contração cardíaca e redução da contração muscular. Há também redução do tônus simpático centralmente e redução da liberação de renina. Importante: têm pouco ou nenhum efeito quando atividade simpática está normal (normotenso ou repouso).

Seus usos clínicos são: hipertensão, angina (reduz trabalho cardíaco), arritmias pós-infarto agudo do miocárdio (IAM), tremor de ansiedade e glaucoma de ângulo aberto (reduz formação de humor aquoso). Atualmente, é droga profilática de enxaqueca (cefaleia hemicraniana com ou sem aura).

Seus efeitos (colaterais) são: broncoconstrição (não usar essas drogas em pacientes asmáticos), hipoglicemia (reduz a liberação de glicose pelo fígado – diabéticos tratados com insulina não sentirão os efeitos da hipoglicemia), depressão, letargia, fadiga e pesadelos. Em caso de bradicardia, deve-se reduzir a dose de forma gradual, pois há efeito rebote.

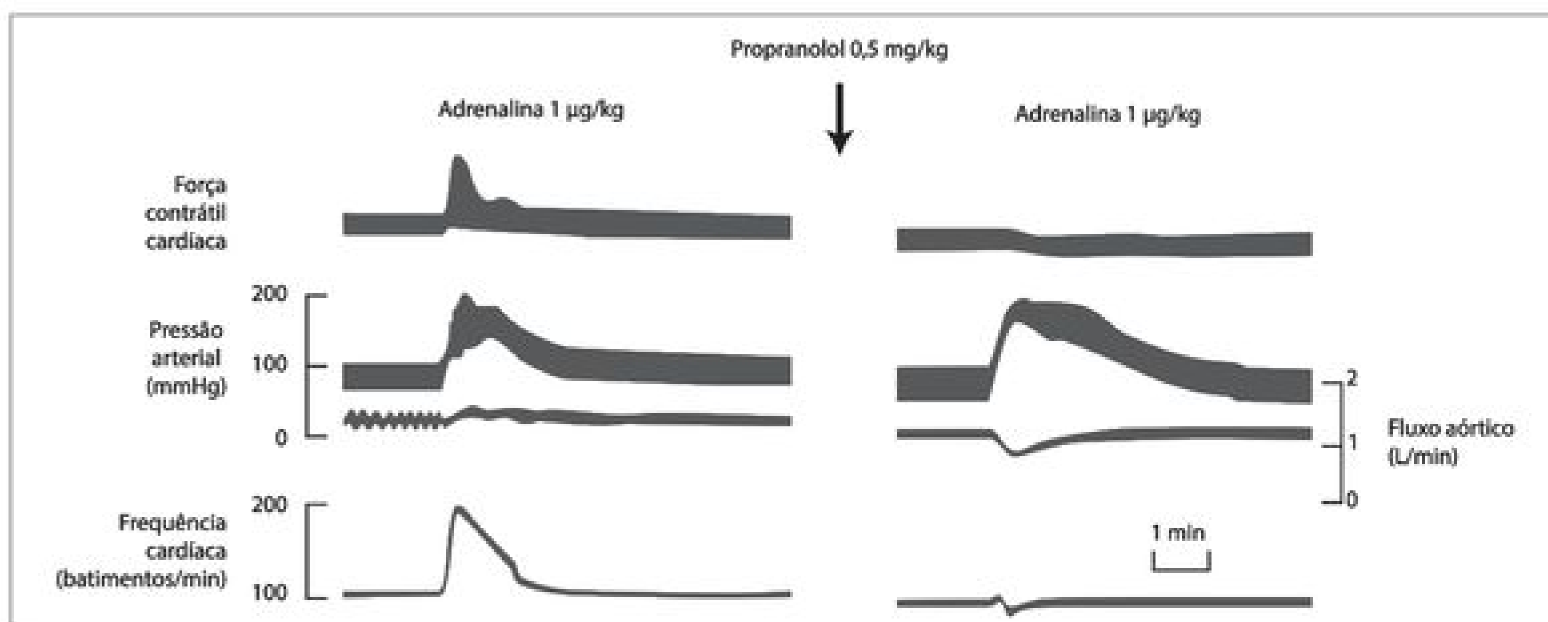


Figura 6. **Efeito de adição de propranolol sobre os efeitos cardiovasculares da adrenalina.**
Fonte: Katzung e Masters, 2010.

Antagonistas seletivos de receptores beta1-adrenérgicos

As drogas principais são atenolol, alprenolol (agonista parcial) e oxprenolol (agonista parcial). Os efeitos terapêuticos são: diminuição da FC e da contração cardíaca e redução da liberação de renina. Usos clínicos: hipertensão, arritmias pós-IAM e angina. Embora sejam seletivos, em elevada concentração, podem bloquear receptores beta2. Dessa forma, não devem ser utilizados em pacientes asmáticos e diabéticos. A retirada do remédio deve ser gradual para evitar o efeito rebote.

Antagonistas beta-adrenérgicos de terceira geração

Ainda há poucos estudos que identifiquem todos os usos clínicos dessas drogas. Além de bloquearem seletivamente – ou não – os receptores beta-adrenérgicos, apresentam outros efeitos.

Carvedilol

O carvedilol é um antagonista beta-adrenérgico e alfa1-adrenérgico (de relação de bloqueio 7:1) com efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Sua vantagem é o bloqueio em alfa1, que reduz a RVP e leva a maior perfusão tecidual. Dessa forma, tem uso promissor em diabéticos. Atualmente, é indicado para tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca.

Nebivolol

O nebivolol é um antagonista beta1, beta2 e beta3-adrenérgico. Dessa forma, causa vasodilatação adicional. Tem como vantagem a possível utilização em pacientes diabéticos.

ANTIADRENÉRGICOS DE AÇÃO INDIRETA

Estes fármacos interferem na síntese ou na liberação de neurotransmissor.

Tabela 1. **Antagonistas de receptores beta-adrenérgicos de terceira geração com mecanismos adicionais de vasodilatação**

Produção de óxido nítrico	Agonista de receptor β_2	Antagonista de receptor α_1	Bloqueio do influxo de Ca^{2+}	Abertura de canais de K^+	Ação antioxidante
Celiprolol	Celiprolol	Carvedilol	Carvedilol	Tilisolol	Carvedilol
Nebivolol	Carteolol	Bucindolol	Betaxolol		
Carteolol	Bopindolol	Bevantolol	Bevantolol		
Bopindolol		Nipradilol			
Nipradilol		Labetalol			

Fonte: Goodman et al., 1996.

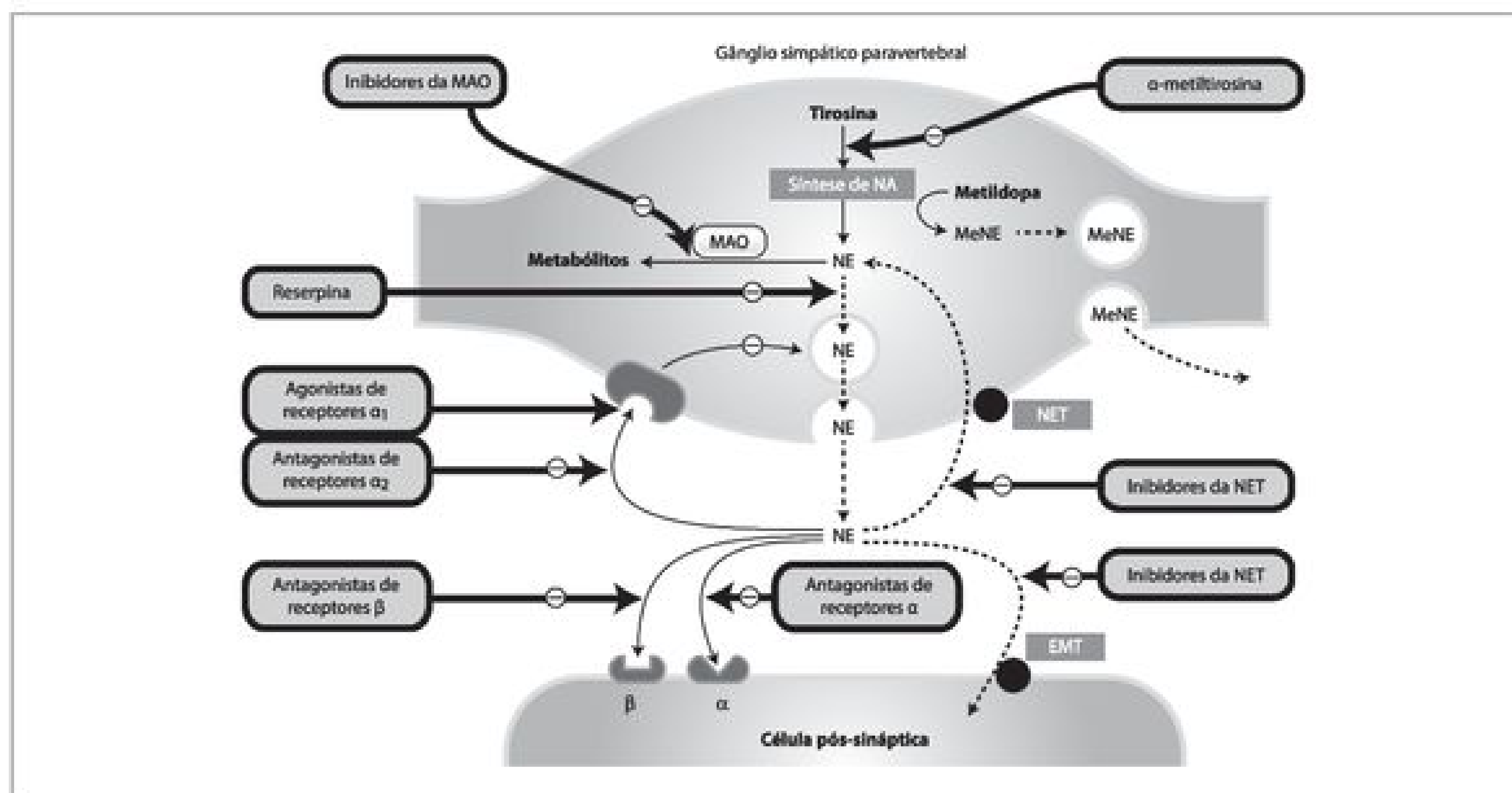


Figura 7. Mecanismos de ação dos simpatolíticos.
Fonte: Rang et al., 2012.

Drogas que interferem na síntese de NE

Os principais exemplos são: alfa-metiltirosina, metildopa, bretílio e carbidopa.

Metildopa

A metildopa é um falso neurotransmissor, pois, na metabolização dessa molécula, forma metilnorepinefrina. O mecanismo de ação é parecido com o da clonidina (agonista alfa2-adrenérgico).

Essa droga é um agonista alfa2-adrenégico e tem ações periféricas e centrais. É usada na hipertensão na gravidez e tem como efeitos adversos: depressão, dificuldade de concentração, sedação, disfunção sexual e hipotensão postural.

Carbidopa

A carbidopa inibe a dopa descarboxilase e, assim, diminui a síntese de NE. Uso clínico: parkinsonismo (reduz a dopamina periférica).

Drogas que interferem na liberação de NE

Os principais exemplos são a guanetidina e a reserpina.

Guanetidina

A guanetidina inibe a captura 1 por bloquear o transportador de NE (NET). Dessa forma, a NE se acumula nas terminações nervosas. A guanetidina também compete pelo transporte vesicular

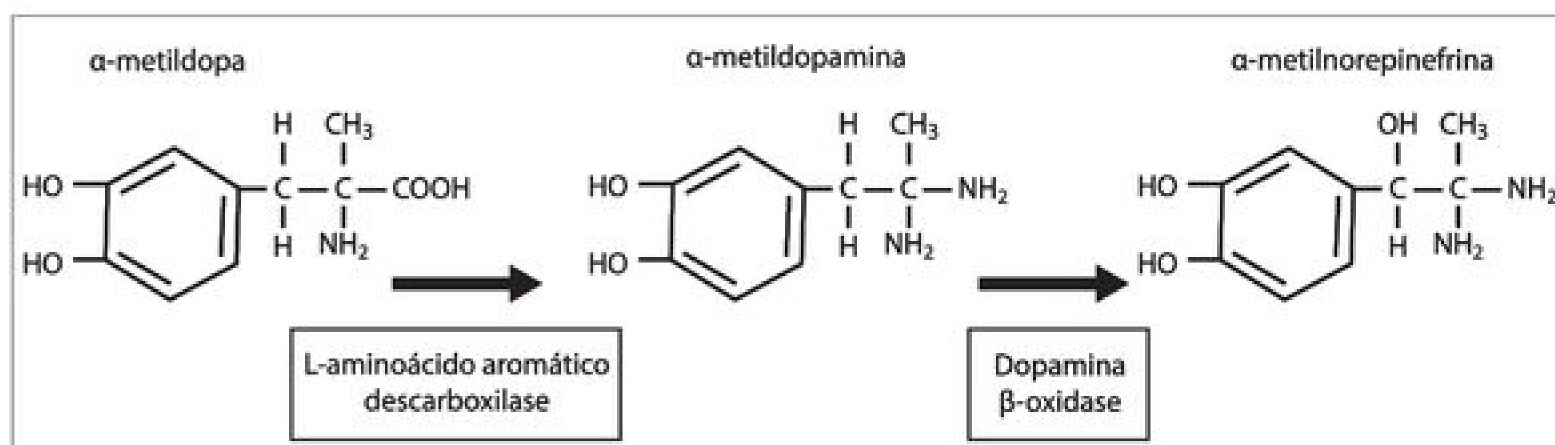


Figura 8. Formação do falso neurotransmissor a partir da metildopa.

(VMAT) e, assim, reduz a exocitose de NE, levando a depleção gradual e de longa duração. Não tem uso clínico.

Nota: a tiramina é uma amina metabolizada pela MAO no fígado e no trato gastrointestinal (TGI). No entanto, pacientes que tomam IMAO têm a tiramina absorvida no intestino, chegando à circulação e sendo captada por neurônios simpáticos, até as vesículas pela VMAT. Dessa forma, uma sobrecarga de tiramina pode levar a grande deslocamento de NE, causando crises hipertensivas. Está presente em alimentos fermentados, vinho tinto e queijos. A guanetidina tem mecanismo de ação similar. Se o efeito é agudo, ocorre uma sobrecarga de NE com exacerbação do simpático (efeito pode ser bloqueado pela reserpina, que bloqueia a VMAT). Contudo, se for crônico, a MAO é capaz de degradar a NE e ocorre uma diminuição do tônus simpático.

Reserpina

A reserpina bloqueia a VMAT e, assim, bloqueia o transporte de NE para a vesícula. Com isso, ocorre depleção gradual e longa de NE. Uso clínico: hipertensão grave. Efeitos colaterais: sedação, depressão, congestão nasal, aumento da secreção gástrica, bradicardia, hipotensão postural e disfunção sexual.

A cocaína, ao contrário, bloqueia o NET e tem efeito agonista indireto.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

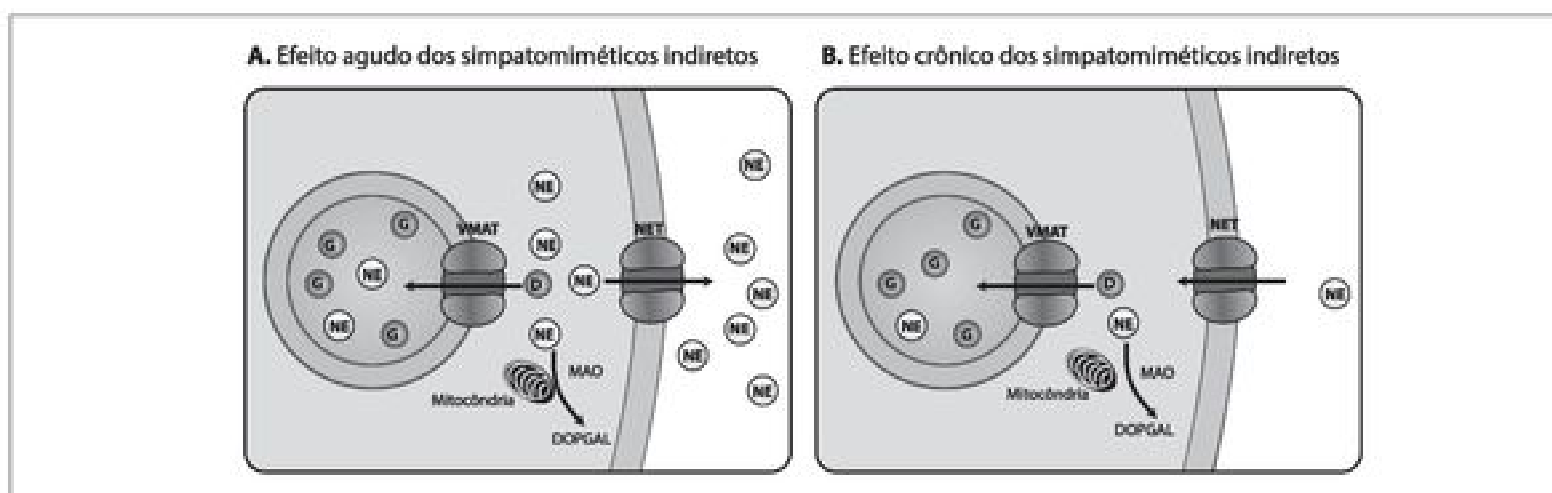


Figura 9. Efeitos agudo e crônico da guanetidina.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

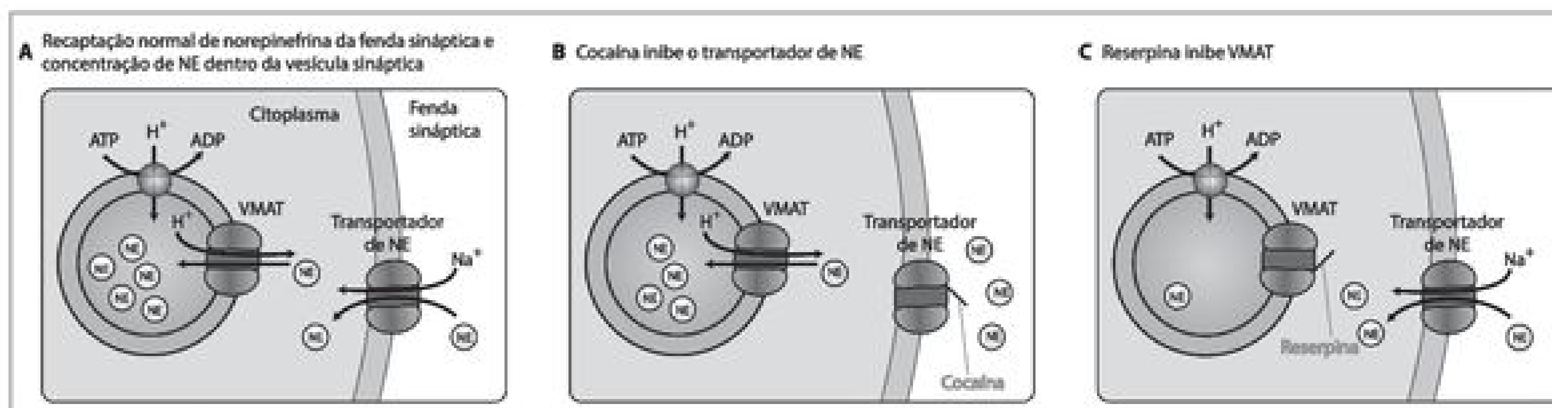


Figura 10. Efeito da cocaína e da reserpina.
Fonte: Golan e Tashjian Jr, 2012.

8

FÁRMACOS COLINÉRGICOS E ANTICOLINESTERÁSICOS

INTRODUÇÃO

Os fármacos colinérgicos são aqueles que aumentam a ação do sistema nervoso parassimpático. Embora a acetilcolina (ACh) esteja envolvida na ativação do gânglio simpático, da medula adrenal e da junção neuromuscular, as drogas colinérgicas referem-se à ativação do sistema nervoso parassimpático.

Os fármacos colinérgicos podem ser divididos em de ação direta – agonistas dos receptores colinérgicos (muscarínicos e nicotínicos) – e de ação indireta – inibidores da acetilcolinesterase (AChE). A AChE é uma enzima que hidrolisa a ACh em colina e acetato em questão de segundos.

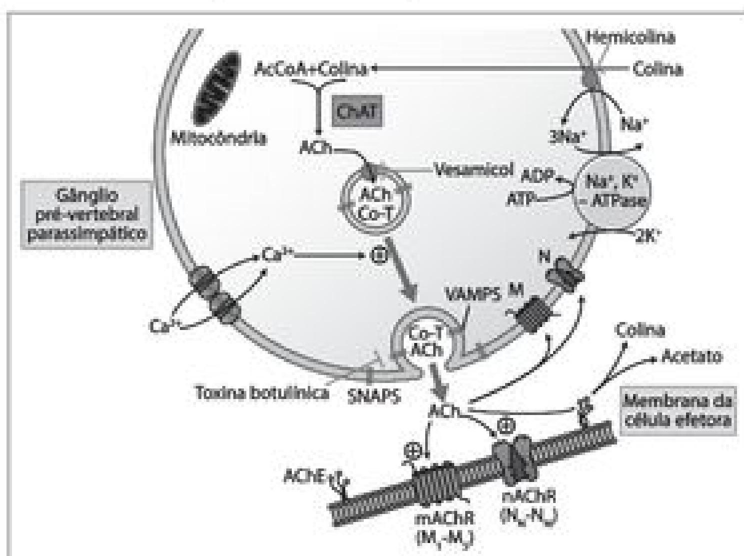


Figura 1. Transmissão colinérgica.
Fonte: Goodman et al., 1996.

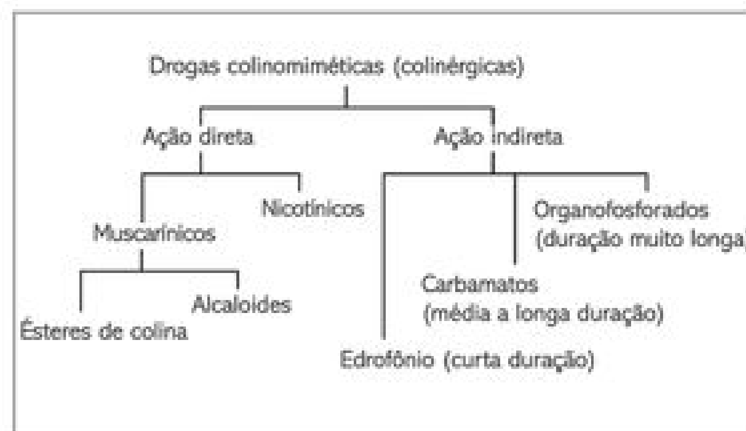


Figura 2. Classificação dos fármacos colinérgicos.

AGONISTAS COLINÉRGICOS

Os agonistas colinérgicos (parassimpatomiméticos ou colinomiméticos) são drogas que se ligam aos receptores e ativam o sistema parassimpático da mesma forma que a ACh. Há dois tipos principais de drogas: os ésteres de colina e os alcaloides.

Importante: os receptores M3 são os mais comuns, presentes no endotélio (produção de óxido nítrico [NO] → vasodilatação), no músculo circular (constritor) (contração da pupila – miose), no músculo ciliar (acomodação da visão para perto), nos brônquios (broncoconstrição, secreção), no trato gastrointestinal (TGI) (peristaltismo, secreção e relaxamento esfincteriano), nos músculos detrusor e no esfíncter vesical (esvaziamento vesical);

os M2 estão presentes no coração (redução da força de contração atrial); e os M1 estão presentes nas células parietais (atividade secretora gástrica).

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos dos colinomiméticos são a exacerbação da ativação do sistema parassimpático.

- Olho: miose (constrição do músculo constritor) e acomodação da visão para perto (constrição do músculo ciliar):
  - Importante: isso facilita a drenagem do humor aquoso que reduz a pressão intraocular (PIO).
  - Uso clínico: glaucoma (pilocarpina na forma de colírio) e cirurgia intraocular.
  - Efeito (adverso): distúrbio da visão noturna (o simpático regula a visão noturna com midríase).
- Glândulas exócrinas: aumento da secreção:
  - Usos clínicos: xerostomia (pós-quimioterapia/radioterapia); olho seco (aumentar secreção lacrimal).
  - Efeitos (adversos): sudorese, aumento da secreção brônquica e gástrica (contraindicado para pacientes com úlceras).
- Trato geniturinário (TGU): constrição da bexiga e relaxamento esfincteriano:
  - Uso clínico: auxiliar no esvaziamento vesical (por atonia vesical).
  - Efeito (adverso): urgência para urinar.
- TGI: aumento da motilidade e relaxamento esfincteriano:
  - Uso clínico: aumentar mobilidade (constipação).
  - Efeito (adverso): cólicas intestinais, diarreias.
- Sistema cardiovascular: redução da frequência cardíaca (FC), força atrial e vasodilatação periférica (redução da resistência vascular periférica [RVP]):
  - Efeitos (adversos): bradicardia, hipotensão.
- Pulmão: broncoconstrição:
  - Efeito (adverso): agravar quadro de asma.
- Sistema nervoso central (SNC) (para fármacos lipossolúveis):
  - Efeito (adverso): convulsão.

Ésteres de colina

Os ésteres de colina são drogas similares à ACh. Na análise dessas drogas, é preciso avaliar a lipossolubilidade (dada principalmente pela carga da molécula – grupo amônio quaternário), a especificidade a receptores muscarínicos e nicotínicos e a possibilidade de ser ou não substrato da enzima AChE.

Acetilcolina

Analisando a estrutura molecular da ACh (Figura 3), observa-se que ela é pouco lipossolúvel, por apresentar um amônio quaternário (molécula com carga positiva – polar, não atravessa a barreira hematoencefálica). Apresenta a mesma afinidade por receptores muscarínicos e nicotínicos e é substrato da AChE por apresentar o grupo éster.

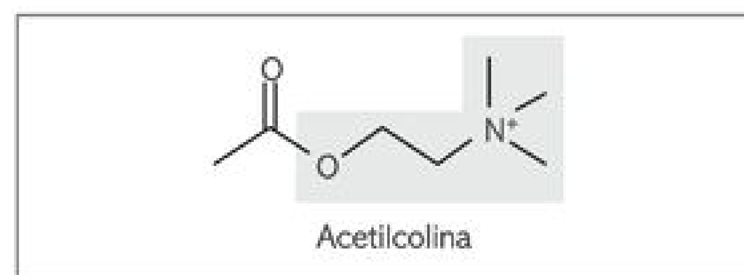


Figura 3. Estrutura química da acetilcolina.

Metacolina

Analisando a estrutura molecular da metacolina (Figura 4), observa-se que ela apresenta um grupo metila a mais que a ACh. Dessa forma, ela continua sendo pouco lipossolúvel, mas apresenta maior afinidade por receptores muscarínicos do que por nicotínicos. É substrato da AChE por apresentar o grupo éster.

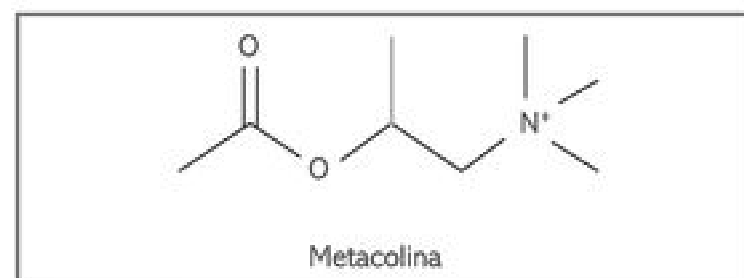


Figura 4. Estrutura química da metacolina.

Carbacol

Analisando a estrutura molecular do carbacol (Figura 5), observa-se que ele é derivado do ácido carbâmico e apresenta um grupo amino ao lado da carbonila. Dessa forma, ele continua sendo pouco lipossolúvel, com a mesma afinidade por receptores muscarínicos e nicotínicos, mas não é substrato da AChE.

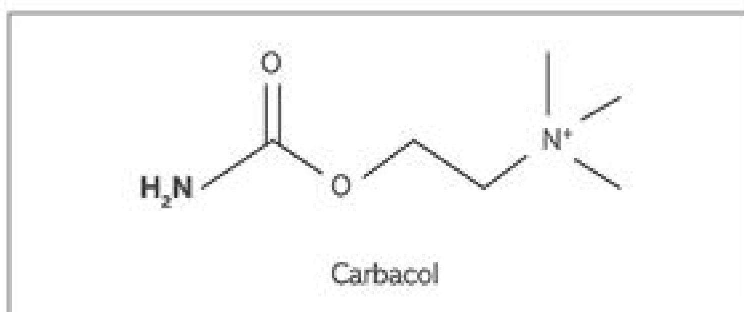


Figura 5. Estrutura química do carbacol.

Betanecol

Analisando a estrutura molecular betanecol (Figura 6), observa-se que ele seria uma mistura do carbacol com a metacolina, ou seja, apresenta um grupo amino ao lado da carbonila e um grupo metila. Dessa forma, ele continua sendo pouco lipossolúvel, com maior afinidade por receptores muscarínicos do que por nicotínicos, mas não é substrato da AChE.

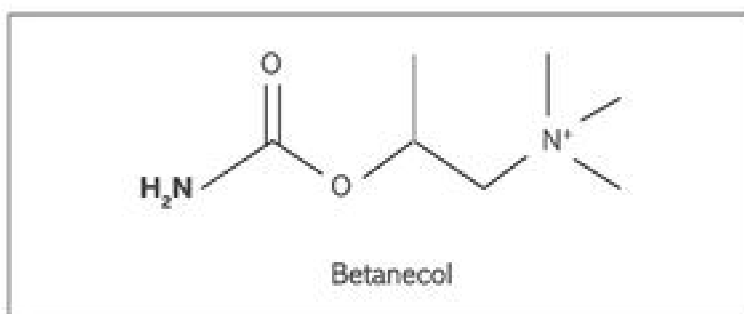


Figura 6. Estrutura química do betanecol.

Alcaloides

Os alcaloides são fármacos semelhantes a muscarina e nicotina, clássicos agonistas que dão nome aos receptores colinérgicos. Os principais exemplos são: muscarina, pilocarpina, nicotina e lobelina. As duas primeiras são agonistas muscarínicos, enquanto as duas últimas são agonistas nicotínicos. Por não apresentam grupo éster, não são metabolizados pela AChE.

Muscarina

Analisando a estrutura molecular da muscarina (Figura 7), observa-se que ela apresenta amônio quaternário. É pouco lipossolúvel (não atravessa a barreira hematoencefálica), apresenta maior afinidade por receptores muscarínicos e não sofre degradação pela AChE.

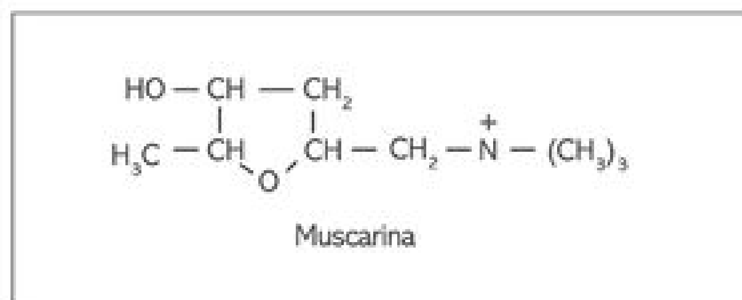


Figura 7. Estrutura química da muscarina.

Pilocarpina

Analisando a estrutura molecular da pilocarpina (Figura 8), percebe-se que ela não apresenta amônio quaternário. É lipossolúvel (capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica), apresenta maior afinidade por receptores muscarínicos e não sofre degradação pela AChE.

Nota: a pilocarpina é utilizada no tratamento da síndrome de Sjögren (síndrome sicca), assim como a cevimelina (colinomimético específico para receptor M3).

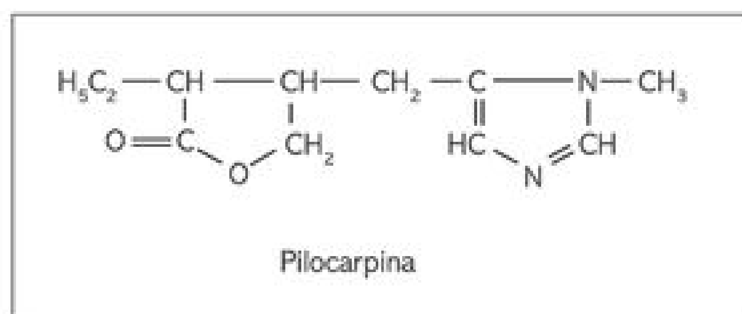


Figura 8. Estrutura química da pilocarpina.

Intoxicação por agonistas colinérgicos

Há dois casos clássicos de intoxicação por colinérgicos: intoxicação muscarínica e nicotínica.

- Intoxicação muscarínica: sudorese, miose, dificuldade respiratória, incontinência urinária, diarreias, cólicas, hipotensão, bradicardia, etc. Tratamento: sintomático e bloqueadores de canais muscarínicos (p.ex., atropina).
- Intoxicação nicotínica: sintomatologia diversa por ocorrer hiperestimulação simpática, parassimpática e da junção neuromuscular. Espasmos musculares, hipersalivação e sudorese, elevação da PA, etc. Se o receptor for hiperestimulado, ele fica insensível aos agonistas e, portanto, em um segundo momento, há paralisia muscular.

ANTICOLINESTERÁSICOS

Os anticolinesterásicos são fármacos que inibem a AChE, aumentando o tempo de ação da ACh na fenda sináptica e, dessa forma, apresentam ação indireta. A AChE em seu sítio ativo apresenta uma porção enzimática, em que ocorre a clivagem da molécula, e outra aniônica. As drogas que agem na AChE são subdivididas conforme o mecanismo de inativação: reversível (curta a média inativação da enzima) e irreversível (longa inativação da enzima).

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos dos anticolinesterásicos decorrem de aumento da ativação do parassimpático. Há quatro usos clínicos: atonia de musculatura lisa do TGI (íleo paralítico) e da bexiga urinária; redução da PIO por causar miose e constrição do músculo ciliar (tratamento de glaucoma); ação sobre a junção neuromuscular aumentando a força de contração (tratamento de *miastenia gravis* – perda dos receptores nicotínicos; reversão dos bloqueadores de junção neuromuscular – pós-anestesia); tratamento de intoxicação por atropina e da doença de Alzheimer leve a moderada. Os efeitos (adversos) são: sudorese, hipersalivação, cólica e risco de crise asmática.

Anticolinesterásicos reversíveis

Há duas drogas principais: o edrofônio, um álcool simples, de ação curta, que se liga ao sítio aniônico; e os ésteres de ácido carbâmico, como a neostigmina e a fisostigmina, de ação intermediária, que se ligam ao sítio esterásico (Figura 10). O edrofônio tem importância no diagnóstico de *miastenia gravis*.

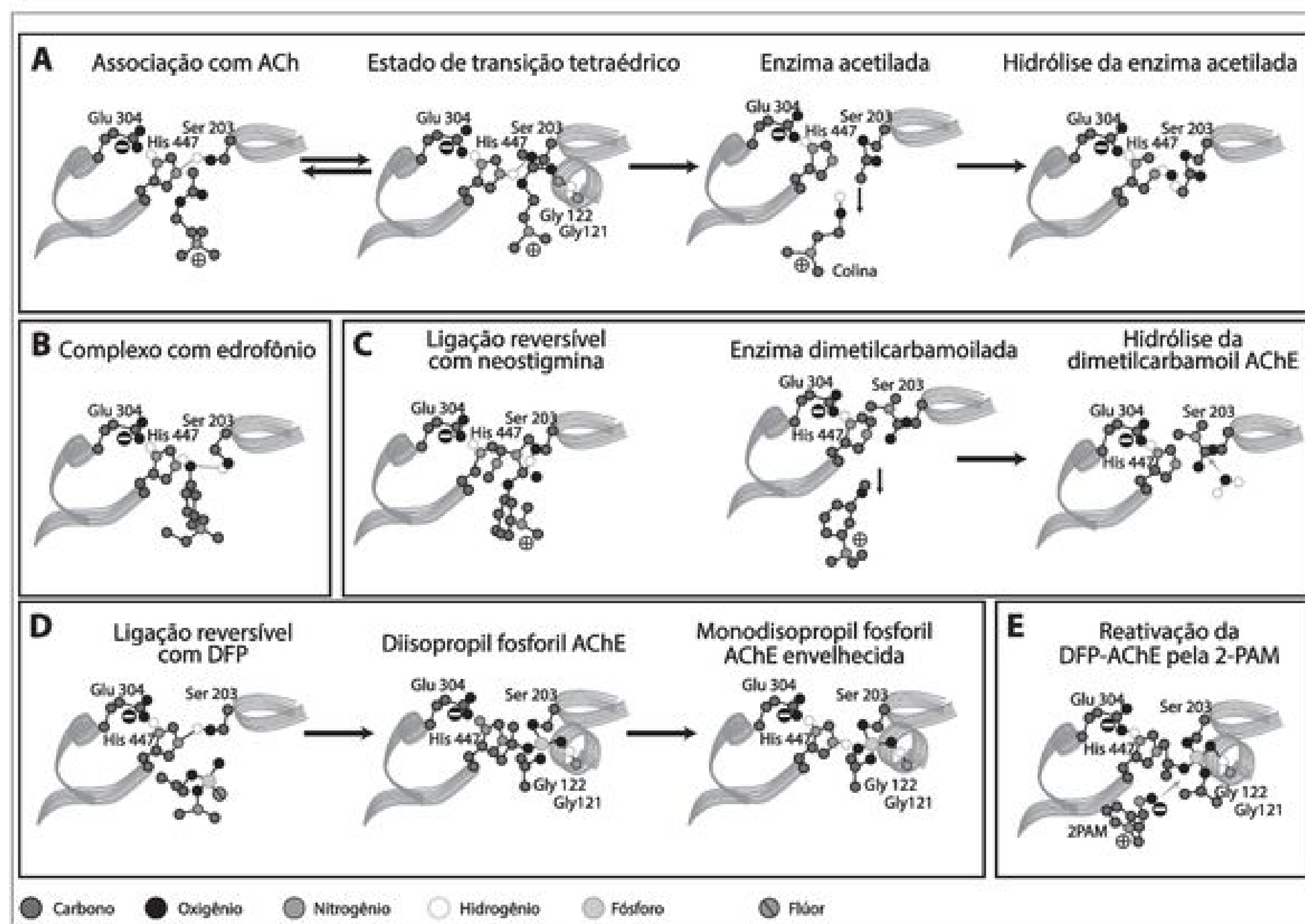


Figura 9. Interação molecular da AChE com ACh e anticolinesterásicos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

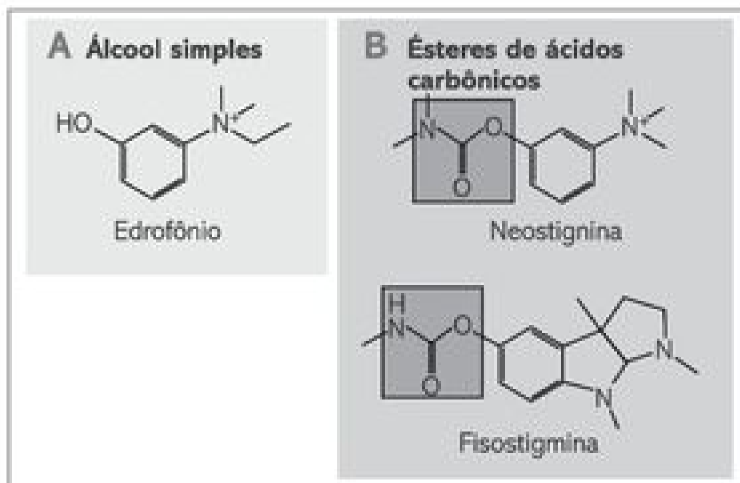


Figura 10. Estrutura química dos anticolinesterásicos reversíveis.

Anticolinesterásicos irreversíveis

Esses fármacos são organofosforados, derivados do ácido fosfórico. Em geral, são lipossolúveis, sendo de uso clínico o ecotiofato, que é menos lipossolúvel. Eles ligam-se fortemente ao sítio esterásico da AChE, não sofrendo hidrólise espontânea. Essas substâncias são utilizadas como inseticidas e armas químicas.

Intoxicação por organofosforados

Ocorre principalmente na zona rural por manipulação de áreas expostas a inseticidas. Essas drogas são lipossolúveis e atingem o SNC, causando vários efeitos decorrentes de superestimulação parassimpática: miose, dificuldade visual, dificuldade respiratória, espasmos musculares, salivação, sudorese, diarreia, paralisia flácida (bloqueio por despolarização) e convulsão. O tratamento deve conter bloqueadores de receptor muscarínico (atropina) e pralidoxima, droga que reverte a inibição da AChE por clivar o grupo fósforo da AChE. Além disso, é necessário descontaminar as roupas do paciente.

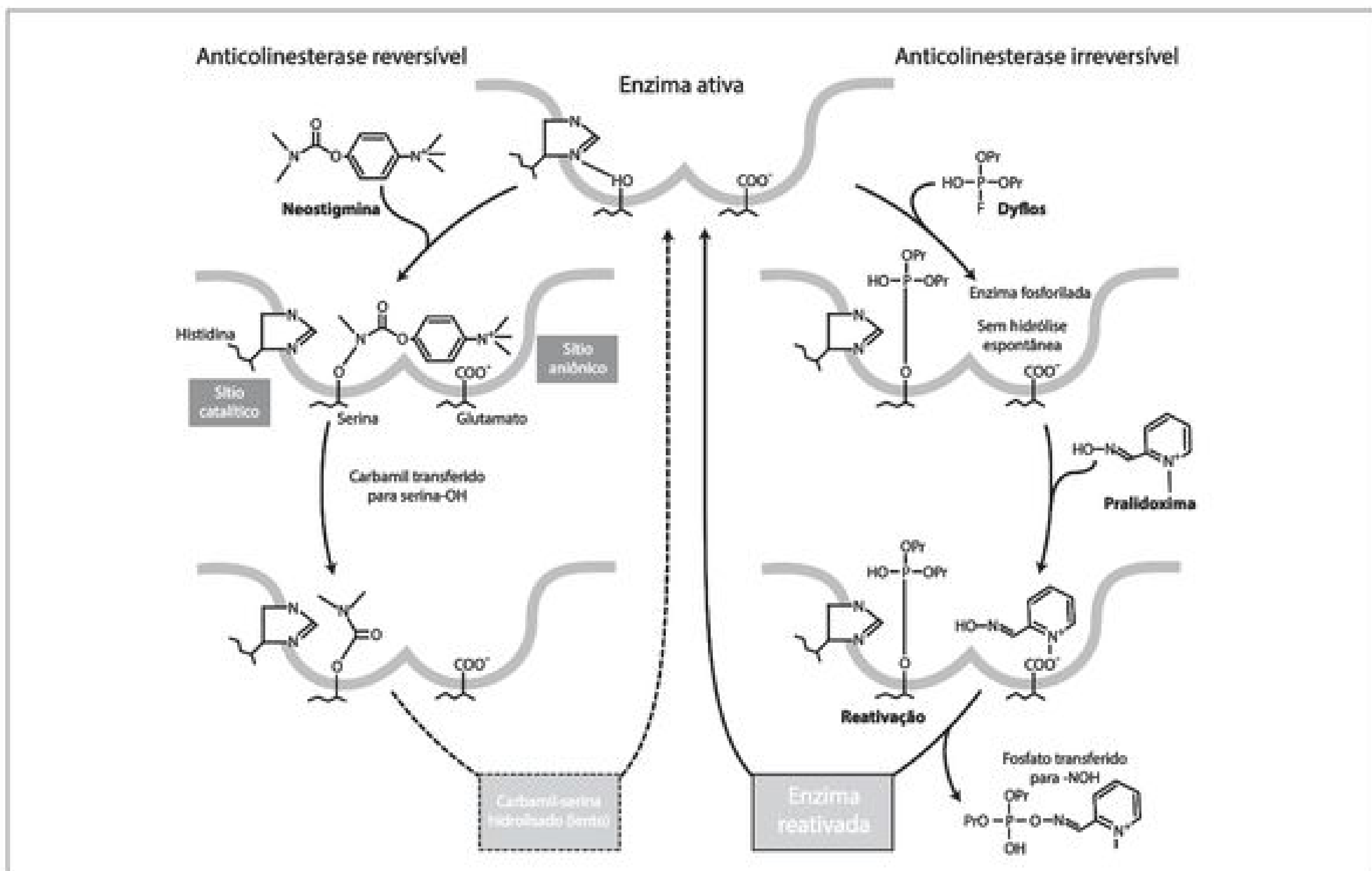


Figura 11. Mecanismo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase e da pralidoxima.
Fonte: Rang et al., 2012.

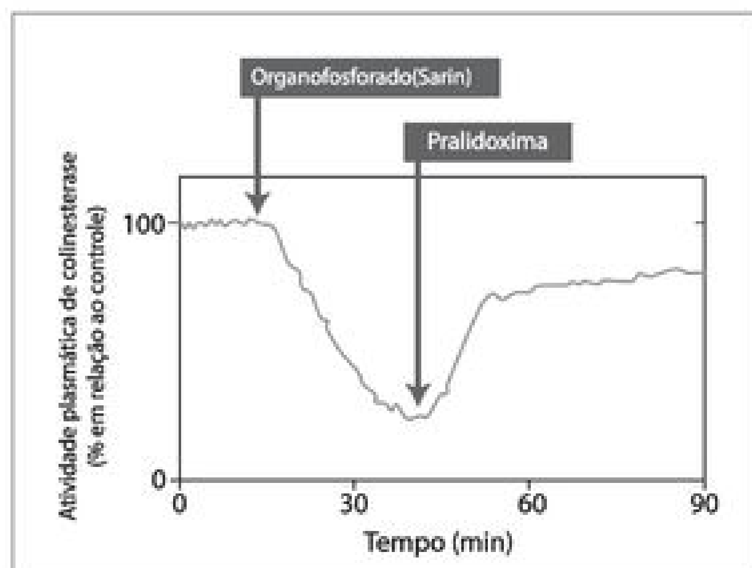


Figura 12. **Efeito da pralidoxima.**
Fonte: Rang et al., 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

9

ANTICOLINÉRGICOS

INTRODUÇÃO

Os antagonistas muscarínicos previnem os efeitos da acetilcolina (ACh) por bloquearem a ligação do receptor muscarínico em células efetoras do parassimpático (e simpático colinérgico), em junções neuroefetoras, em gânglios autonômicos e no sistema nervoso central (SNC). Geralmente, os anticolinérgicos causam pequeno bloqueio nicotínico, mas, geralmente, apenas muscarínico. Dessa forma, pode-se considerar, para efeito de praticidade, que os anticolinérgicos são antimuscarínicos e bloqueiam apenas a via final do sistema parassimpático.

HISTÓRIA

A molécula base anticolinérgica é a atropina, derivada da planta *Atropa belladonna*. As preparações dessa planta eram utilizadas desde o Império Romano como veneno e têm em Átropos – divindade responsável por cortar a linha da vida – a origem de seu nome. Já o termo *belladonna* deriva do uso dessa preparação por mulheres italianas para dilatar a pupila.

ATROPINA, ESCOPOLAMINA E IPRATRÓPIO

A atropina é o mais famoso anticolinérgico. Por apresentar nitrogênio terciário, tem característica apolar e, portanto, atinge o SNC, onde tem ação estimulatória. A escopolamina é outro anticolinérgico com ações parecidas com as da atropina, porém tem ação depressora do SNC. O ipratrópio tem efeitos parecidos, com a vantagem de apresentar nitrogênio quaternário, ou seja, não atravessa a barreira hematoencefálica (Figura 1).

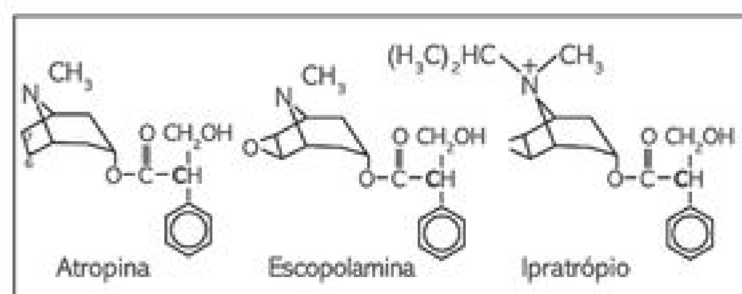


Figura 1. Estrutura química da atropina, da escopolamina e do ipratrópio.

Mecanismo de ação

Antagonismo competitivo reversível é a situação em que elevadas concentrações de ACh revertem o efeito da atropina. Vale destacar que cada tecido apresenta sensibilidade diferente aos anticolinérgicos. Por exemplo, pequenas doses de atropina diminuem a secreção salivar e brônquica. Doses maiores ocasionam dilatação pupilar e inibição da acomodação da visão para perto (relaxamento do músculo circular da íris e do músculo ciliar), com bloqueio da ação vagal

sobre o coração, causando aumento da frequência cardíaca (FC). Doses ainda maiores antagonizam o controle parassimpático da bexiga urinária e do trato gastrointestinal (TGI), inibindo a micção e o tônus intestinal e sua mobilidade. Doses maiores são necessárias para inibir a secreção gástrica. Isso é decorrente da falta de seletividade da atropina a diferentes subtipos de receptores muscarínicos.

Efeitos farmacológicos

De forma geral, os anticolinérgicos retiram o tônus do sistema parassimpático. Dessa forma, o raciocínio deve ser feito com base em ações do parassimpático.

- Sistema cardiovascular:
    - Coração: aumento da FC (inibição de receptor M2); não há alteração pressórica ou no débito cardíaco.
    - Circulação: em doses clínicas, ocorre o efeito oposto dos ésteres de colina – ou seja, inibição da vasodilatação periférica e da redução da pressão arterial (PA); contudo, se dada sozinha, o resultado é variável; em doses tóxicas, pode ocasionar rubor na área da face (*flush* atropínico), não por vasodilatação, mas por efeito compensatório para diminuir a temperatura já que a sudorese está inibida.
- Sistema respiratório:
    - Embora a atropina possa causar alguma broncodilatação e diminuir a secreção traqueobrônquica em indivíduos normais por bloquear o tônus parassimpático, seu efeito é muito mais importante em pacientes com doenças pulmonares (p.ex., asma). No entanto, por passar ao SNC, é pouco usado pelos efeitos colaterais.
    - Uso clínico: efeito broncodilatador. Por apresentar nitrogênio quaternário – polar –, o ipratrópio é utilizado para tratar asma, em conjunto com agonistas beta2-adrenérgicos.

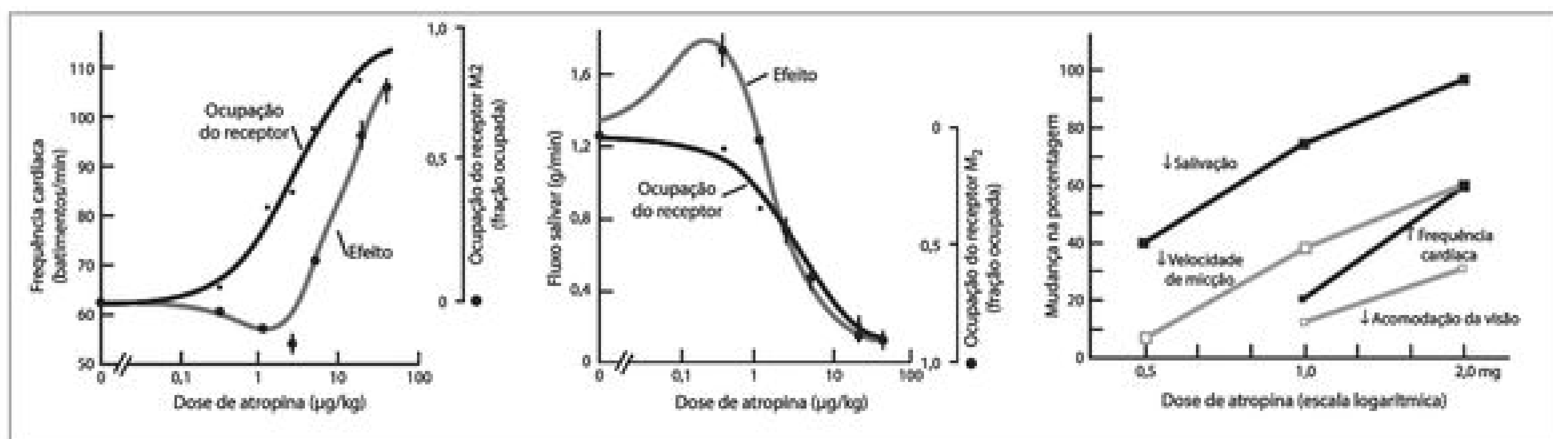


Figura 2. Efeito da atropina.
Fonte: Katzung et al., 2010.

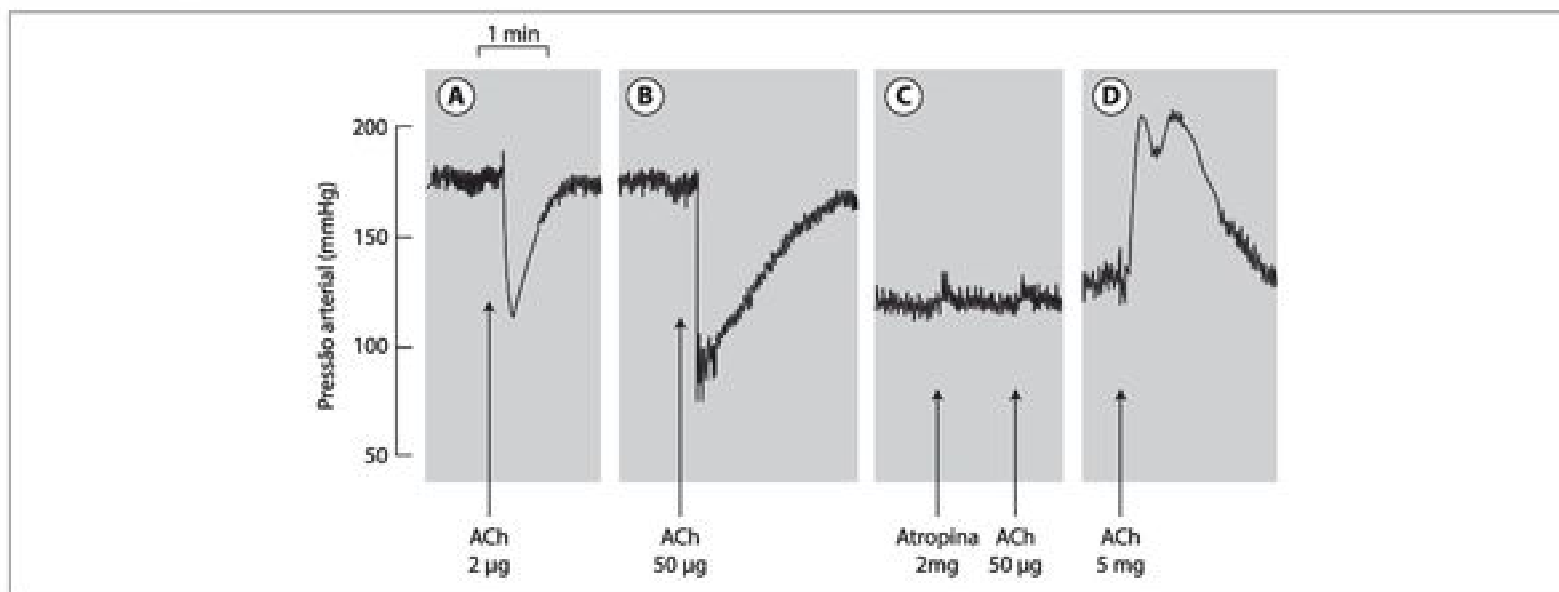


Figura 3. Efeito da atropina sobre a pressão arterial.
Fonte: Rang et al., 2012.

- Olho:
  - Inibe o tônus colinérgico do músculo circular da íris e do músculo ciliar, causando, respectivamente, midríase e paralisia da acomodação (cicloplegia). A intensa dilatação pupilar promove fotofobia; a cicloplegia promove dificuldade para enxergar objetos próximos, além da inibição do reflexo pupilar pela luz. Em conjunto, isso causa aumento da pressão intraocular.
  - Uso clínico: midriático (consulta oftalmológica).

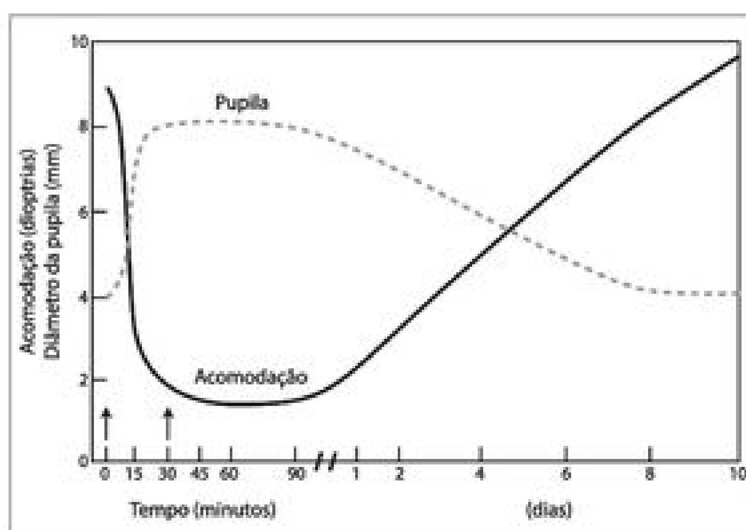


Figura 4. Efeito de anticolinérgicos sobre a acomodação visual e o diâmetro pupilar.
Fonte: Katzung et al., 2010.

- TGI:
  - De forma geral, a atropina diminui a peristalse e as secreções. Vale destacar que sua ação é menos importante na secreção gástrica, em razão da presença de receptores M1 nas células parietais e da participação de outros componentes (p.ex., 5-HT e gastrina) na secreção gástrica.
  - Uso clínico: cólicas (contração espasmódica da musculatura lisa).
- Bexiga:
  - Relaxamento vesical (utilizado para retenção urinária).
  - Usos clínicos: bexiga hiperativa (incontinência urinária) e cistite (se associado com antibiótico – diminui o quadro clínico de polaciúria/urgência miccional, além de aumentar o tempo de exposição do antibiótico à bexiga).
- Glândulas exócrinas:
  - Bloqueio de secreções: causa xerostomia (sialosquese) e, em elevadas concentrações, inibição da secreção de ácido gástrico.
  - Intoxicação por anticolinesterásicos (organofosforados).

ANTIMUSCARÍNICOS ESPECÍFICOS

Diferentemente da atropina, escopolamina e ipratrópio apresentam maior especificidade a um tipo de receptor muscarínico (M1, M2 ou M3). São úteis por causarem menos efeitos colaterais.

Pirenzepina

A pirenzepina é um anti-M1 específico. É importante por apresentar ação neural e ação na secreção gástrica. Tem uso clínico em alguns países para tratar úlceras pépticas.

Metoctramina

A metoctramina é um anti-M2 específico. Tem ação cardíaca, promovendo taquicardia – retira tônus vagal excessivo.

Darifenacina

A darifenacina é um anti-M3 específico. Tem importância na modulação da contração da musculatura lisa e nas secreções.

INTOXICAÇÃO ATROPÍNICA

A intoxicação atropínica ocorre principalmente em crianças que, inadvertidamente, comem plantas contendo alcaloides *belladonna* ou tomam drogas. O quadro clínico é rico: xerodermia (pele seca), hipertermia (inibição da sudorese), xerostomia, excitação (estimulante do SNC), rubor atropínico em faces, abdome distendido (redução da mobilidade intestinal) e bexigoma (retenção urinária).

O tratamento deve apresentar anticolinesterásicos, sonda vesical, sonda retal, sedação com benzodiazepínico e bolsa de gelo.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

10

GÂNGLIOS AUTONÔMICOS

INTRODUÇÃO

Os gânglios autonômicos, tanto simpáticos como parassimpáticos, apresentam grande semelhança entre si: ambos têm como neurotransmissor principal a acetilcolina (ACh), e os receptores são nicotínicos. Dessa forma, um agonista nicotínico é capaz de estimular os gânglios autonômicos, gerando uma ativação do simpático, do parassimpático, da medula adrenal e da junção neuromuscular (contração). De forma análoga, um antagonista nicotínico é capaz de inibir o gânglio autonômico, diminuindo o tônus.

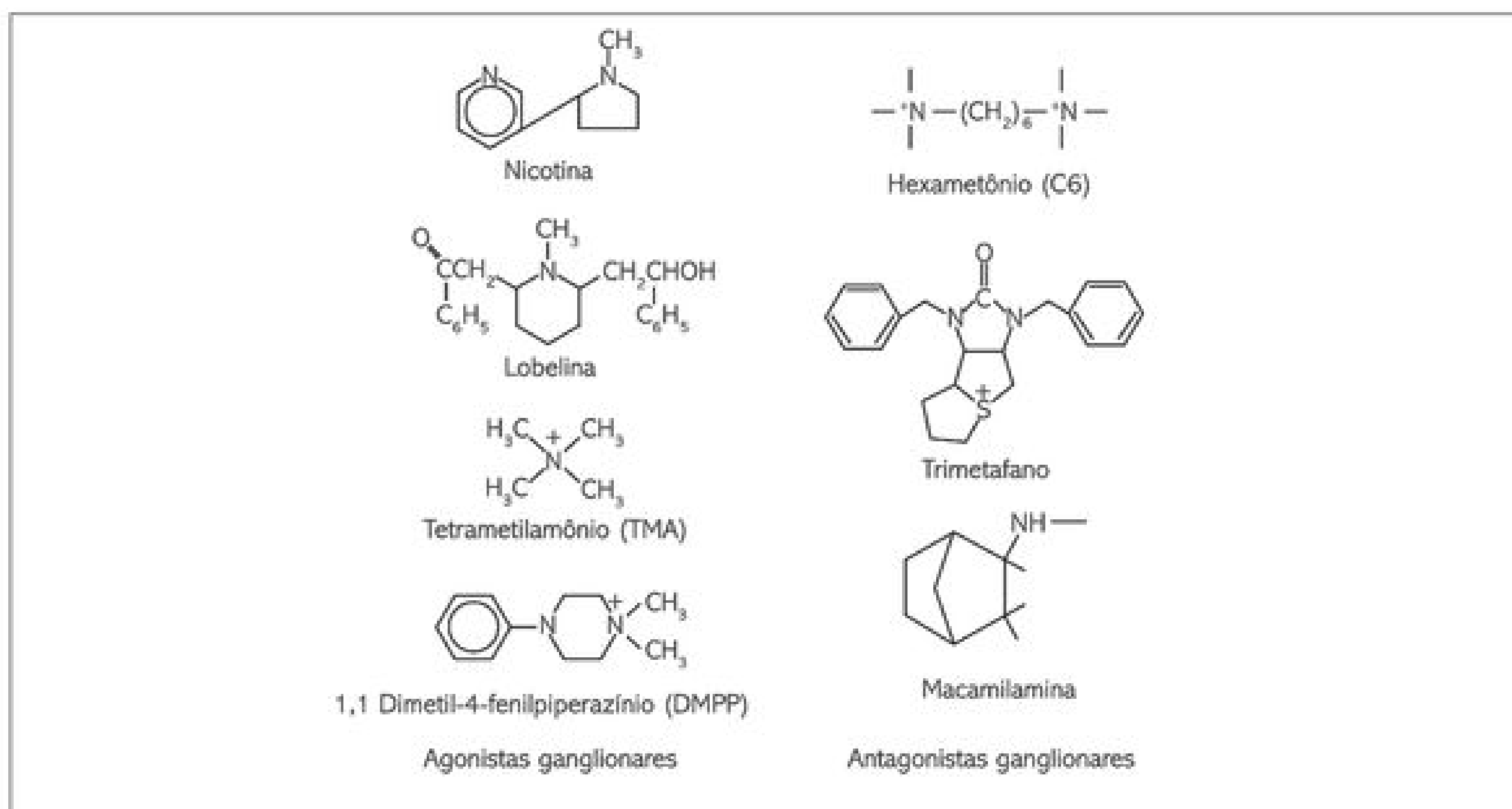


Figura 1. Estrutura química dos agonistas e antagonistas ganglionares.
Fonte: adaptada de Goodman et al., 1996.

AGONISTA GANGLIONAR

Os agonistas ganglionares são capazes de se ligar ao receptor nicotínico. Alguns fármacos com esse efeito são: nicotina, lobelina, tetrametilamônio e DMPP.

A nicotina, quando administrada endovenosamente, provoca uma resposta complexa, pois ativa tanto o simpático quanto o parassimpático. De modo geral, primeiramente, ocorre ativação do parassimpático (por questão anatômica, pois o gânglio parassimpático está na parede do órgão-alvo), em seguida, ativação do simpático e, por fim, resposta adrenérgica por secreção de adrenalina.

No trato gastrointestinal (TGI), aumenta o tônus e a atividade motora intestinal, promovendo náusea, vômitos e diarreia. Nas glândulas exócrinas, causa intensa estimulação da salivação, sudorese e secreção brônquica, com posterior inibição. Já no sistema cardiovascular, a resposta é mais complexa. A Figura 2 ilustra o efeito da nicotina sobre a pressão arterial (PA).

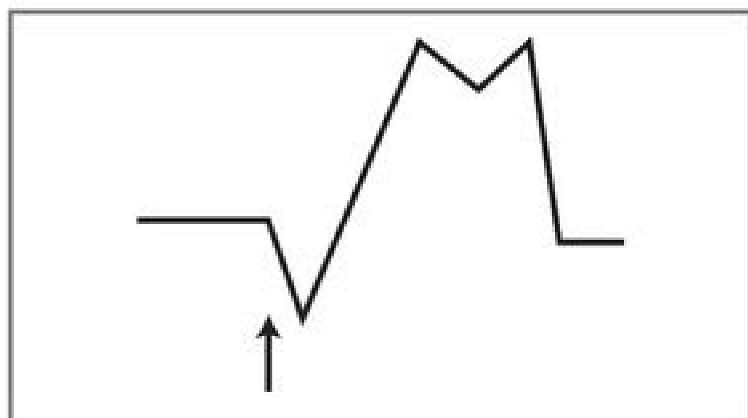


Figura 2. Efeito da nicotina sobre a pressão arterial.
Fonte: Zyngier, et al., 1995.

Inicialmente, há uma fase em que ocorre queda da PA, por ativação do sistema parassimpático, ocasionando vasodilatação e queda da resistência vascular periférica (RVP). Essa fase pode ser bloqueada por uso de antagonista colinérgico, como a atropina. Posteriormente, inicia-se a fase hipertensiva, composta por dois picos. O primeiro pico é decorrente da ativação do simpático, que apresenta ação local e rápida; e o segundo ocorre por causa da secreção de adrenalina pela medula da suprarrenal, com resposta difusa, hormonal e de longa duração. A fase hipertensiva pode ser bloqueada por antagonista adrenérgico.

De forma geral, o agonista ganglionar estimula o tônus do sistema que predomina. No caso do aparelho cardiovascular, o simpático predomina; já no caso do TGI, o parassimpático predomina.

BLOQUEADOR GANGLIONAR

Os bloqueadores ganglionares têm efeito difuso e retiram o tônus do sistema autônomo predominante. Dessa forma, causam hipotensão importante, com vasodilatação de vários territórios, taquicardia, midríase, aumento da pressão intraocular, constipação, retenção urinária, xerostomia e disfunção erétil (inibição da ejaculação e da ereção).

Historicamente, o hexametônio foi utilizado como droga anti-hipertensiva. Contudo, por apresentar diversos efeitos colaterais, logo foi abandonado com o surgimento de betabloqueadores.

Tabela 1. Predomínio usual do tônus simpático ou parassimpático em vários sítios efetores e consequências do bloqueio ganglionar

Sítio	Tônus predominante	Efeito do bloqueio ganglionar
Arteríolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatação, aumento do fluxo periférico, hipotensão
Veias	Simpático (adrenérgico)	Dilatação (represamento de sangue), redução do retorno venoso, redução do débito cardíaco
Coração	Parassimpático (colinérgico)	Taquicardia
Íris	Parassimpático (colinérgico)	Midríase
Músculo ciliar	Parassimpático (colinérgico)	Cicloplegia – foco para visão distante
Trato gastrointestinal	Parassimpático (colinérgico)	Tônus e motilidade reduzidos, constipação, redução das secreções gástrica e pancreática
Bexiga urinária	Parassimpático (colinérgico)	Retenção urinária
Glândulas salivares	Parassimpático (colinérgico)	Xerostomia
Glândulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anidrose
Trato genital	Simpático e parassimpático	Estimulação reduzida

Fonte: Goodman et al., 1996.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
2. Zyngier S, Garcia FCV, Zyngier S. Farmacologia básica do sistema nervoso autônomo por simulação computadorizada. São Paulo: EDUSP, 1995.

11

INTRODUÇÃO AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

INTRODUÇÃO

A farmacologia do sistema nervoso central (SNC) é ampla e apresenta várias classes de drogas: anestésicos, sedativos (hipnóticos), hipnoanalgésicos (opioides), ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, psicoestimulantes e potenciadores da cognição.

Para entender o funcionamento e os efeitos adversos de cada droga, é necessário o conhecimento básico da anatomia e fisiologia neural.

ANATOMIA E FISIOLOGIA NEURAL

O sistema nervoso é dividido em sistema nervoso periférico (já abordado) e SNC. Este último é composto pela medula espinal (e suas subdivisões em cervical, torácica, lombar e sacral) e pelo encéfalo, composto por cérebro, cerebelo e tronco encefálico.

O cérebro é subdivido em telencéfalo e diencéfalo. O telencéfalo é composto pelos córtices e pelos núcleos da base (funcionalmente divididos em caudado, putâmen, globo pálido e núcleo subtalâmico; ou, ana-

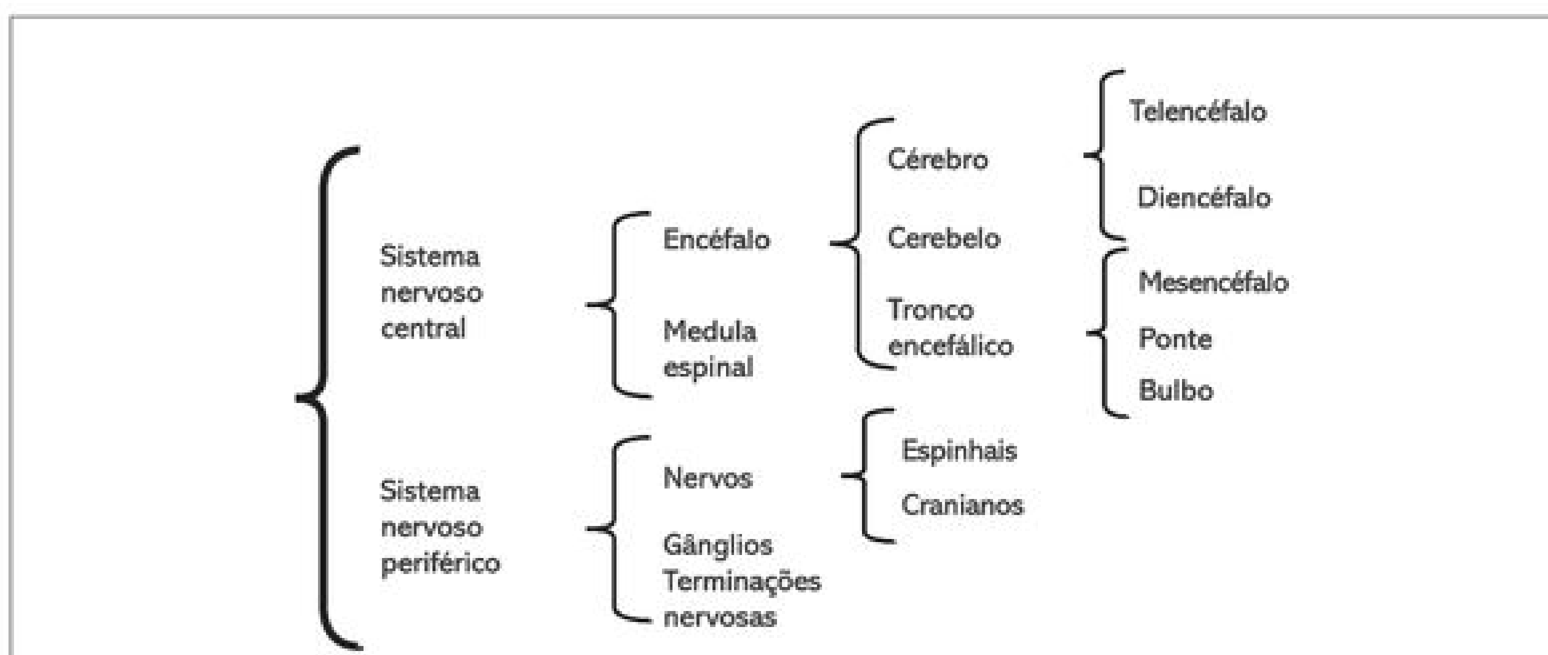


Figura 1. Organização do sistema nervoso.
Fonte: Profa. Dra. Silvana Chiavegatto (ICB/USP), 2013 – BMF0220.

tomicamente, em caudado, lentiforme e *accumbens*), que controlam os movimentos intencionais, a posição do corpo e a marcha. O diencéfalo é subdividido em tálamo, que recebe todos os impulsos sensoriais (com exceção do olfato) e os direciona ao local correto do córtex, e o hipotálamo, que regula atividade hormonal e homeostase. O tronco encefálico também é subdividido em mesencéfalo, ponte e bulbo.

Anatomicamente, o cérebro é dividido em lobos: frontal, parietal, temporal, occipital (e a ínsula). Vale destacar os ventrículos cerebrais, nos quais ocorre a formação de liquor pelas células ependimais e a sua circulação, que apresenta fisiologia importante. Há ao todo quatro ventrículos: dois laterais, o terceiro ventrículo e o quarto ventrículo, ligado ao terceiro pelo aqueduto cerebral (de Sylvius).

Unidade funcional

Os neurônios e a glia são as células nervosas. Os neurônios podem ser unipolares, bipolares ou multipolares, enquanto a glia é composta por astrócitos, oligodentrócitos e micróglia. A proporção celular é 1:1 no córtex (proporção variável ao longo do encéfalo), sendo que ao todo existem cerca de 80 bilhões de neurônios. A glia apresenta várias funções, sendo as principais: sustentação, barreira e neurotransmissão.

Segundo o livro do Kandell, a classificação dos neurônios é a seguinte: unipolares, bipolares e pseudounipolares.

Interações nervosas

Os neurônios podem interagir de várias formas: axodendrítica, axossomática, axoaxônica, dendrossomática e dendrodendrítica. No entanto, a condução elétrica é sempre unidirecional: dendrito → soma → axônio.

Sinapses químicas

As sinapses químicas são uma forma de comunicação entre os neurônios. Por meio de neurotransmissores (NT), um neurônio pré-sináptico interage com o pós-sináptico promovendo, caso passe o limiar, um potencial de ação. Contudo, não necessariamente o neurotransmissor irá interagir apenas com a célula pós-sináptica imediatamente próxima, mas com a glia e com outros neurônios ao redor. Isso torna as interações nervosas muito mais complexas.

Além disso, embora haja um neurotransmissor principal, que define o neurônio (p.ex., neurônio colinérgico, GABAérgico ou glutamatérgico), nas vesículas há também outros NT. Dessa forma, ocorre a cotransmissão.

Um neurônio recebe várias informações que são provenientes não somente das sinapses químicas, mas também de outras vias: humoral (hormônio ou pequena substância originária do sangue atua na célula nervosa), parácrina (secreção de um neurônio afeta células vizinhas) e autócrina (a secreção de um neurônio regula a si mesmo, ou seja, mecanismo de *feedback*).

De forma simples, um neurônio recebe impulsos estimulatórios e inibitórios. Isso é importante para o entendimento de fármacos, pois aquele que estimula uma via inibitória aumenta a inibição de forma global. Caso ele inibisse a via, levaria a um estímulo de forma global.

Dessa maneira, é preciso pensar não apenas em neurônios isolados, mas em circuitos neuronais complexos. Não é fácil para os fármacos atuarem de forma seletiva no SNC; assim, é difícil prever os efeitos promovidos pela droga em sistemas específicos de NT.

SINALIZAÇÃO QUÍMICA

Há mais de 40 mediadores químicos no SNC divididos em clássicos e não clássicos. Além disso, há enorme diversidade molecular de receptores e canais iônicos – diversos subtipos em diversas regiões do SNC. Sendo assim, é difícil estudar o papel de cada NT. Um método para se avaliar o nível funcional é o estudo de *knock out* – criar um animal que não expressa o gene de determinado NT ou receptor e analisar comportamento e alterações anatômicas e fisiológicas. Outra forma é superexpressar um gene ou injetar a droga pura e analisar o que ocorre. Isso, porém, algumas vezes, é mais difícil do que criar um animal *knock out* para determinado gene. Utilizando essas técnicas, foi possível descobrir alvos seletivos para a ação das drogas.

Tipos de mediadores químicos

Há ao menos três classes de mediadores químicos: neurotransmissores, neuromoduladores e fatores neurotróficos.

Neurotransmissores

Os NT apresentam transmissão rápida ou lenta. Quando rápida (em torno de milissegundos), eles abrem canais iônicos; quando lenta (em torno de segundos), eles ativam receptores ligados à proteína G. Para uma substância ser classificada como NT, é necessário cumprir os seguintes critérios: ser sintetizada no neurônio; estar presente no terminal pré-sináptico e ser liberada em quantidade suficiente para exercer uma ação definida no neurônio pós-sináptico ou órgão efetor; quando administrada exogenamente (na forma de droga), mimetizar a ação do transmissor liberado endogenamente; possuir mecanismo específico para retirar a substância do seu sítio de ação (fenda sináptica).

Neuromoduladores

Diferentemente dos NT, os neuromoduladores não promovem resposta na célula pós-sináptica, apenas modulam, seja positiva ou negativamente, a resposta exercida pelo NT. A modulação pode ocorrer por ligação a receptores ligados à proteína G (sendo, portanto, peptídeos) ou, então, alteração dos segundos mensageiros. Um exemplo clássico (mas não mais aceito) é o óxido nítrico (NO). Atualmente, existem hormônios peptídeos como insulina e TRH classificados como neuromodulares.

Fatores neurotróficos

Os fatores neurotróficos são mediadores mais lentos, envolvidos no neurodesenvolvimento, como a formação de botões sinápticos. Ativam receptores ligados à tirosina quinase (formando homodímeros) e regulam a expressão gênica, o controle de crescimento nervoso e as características fenotípicas de neurônios. Os principais exemplos são: BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), VGF (*vascular growth factor*) e NGF (*nerve growth factor*).

Eventos rápidos ocorrem ao redor de milissegundos e os maiores exemplos são: condução de impulso nervoso e liberação de NT; os eventos que ocorrem em segundos a minutos são: transmissão envolvida com proteína G e neuromodulação; os eventos que ocorrem em minutos e horas são: plasticidade sináptica e efeitos farmacológicos; em questão de dias a meses, ocorrem remodelamento estrutural, degeneração e regeneração nervosa.

Alvos farmacológicos

Pensando que a sinapse é o centro da fisiologia neural, os fármacos devem agir nas células envolvidas na sinapse e nos processos de comunicação celular. De forma simples, no neurônio pré-sináptico, ocorre a síntese do NT com base em precursores e cofatores. Em geral, a síntese é modulada por enzimas que podem ser alvos farmacológicos. O NT pode ser ativado no axoplasma por enzimas ou, então, armazenado em vesículas por transportadores. Essas duas proteínas também são alvos farmacológicos. A liberação dos NT depende do influxo de cálcio na célula, que também pode ser modulado farmacologicamente. O NT deve agir na célula pós-sináptica, ativando receptores que levarão à transdução do sinal e a uma resposta. O NT na fenda sináptica pode ser degradado por proteínas ou ser recapturado pela célula pré-sináptica. Vale destacar a importância da glia, que pode armazenar o precursor do NT.

Resumo:

- Síntese: ocorre depleção (inibição da entrada do precursor, inibição da enzima de síntese ou cofatores) ou aumento dos estoques de NT (ativação da enzima de síntese).
- Armazenamento: pode-se impedir a entrada do NT nas vesículas por bloquear transportadores.
- Liberação: pode-se bloquear o influxo de cálcio e, assim, bloqueia-se a exocitose.
- Interação com receptores: ocorre pela utilização de fármacos agonistas ou antagonistas.
- Recaptação: podem-se inibir os transportadores envolvidos na recaptação, aumentando o efeito do NT por aumentar a quantidade na fenda sináptica.
- Catabolismo: pode ser tanto extraneuronal (p.ex., COMT, AChE) como intraneuronal (MAO).

Alvos proteicos

Os fármacos podem interagir com canais iônicos, receptores (ionotrópicos, metabotrópicos, ligados a cinases ou nucleares), enzimas e proteínas de transporte. A Figura 2 mostra os receptores.

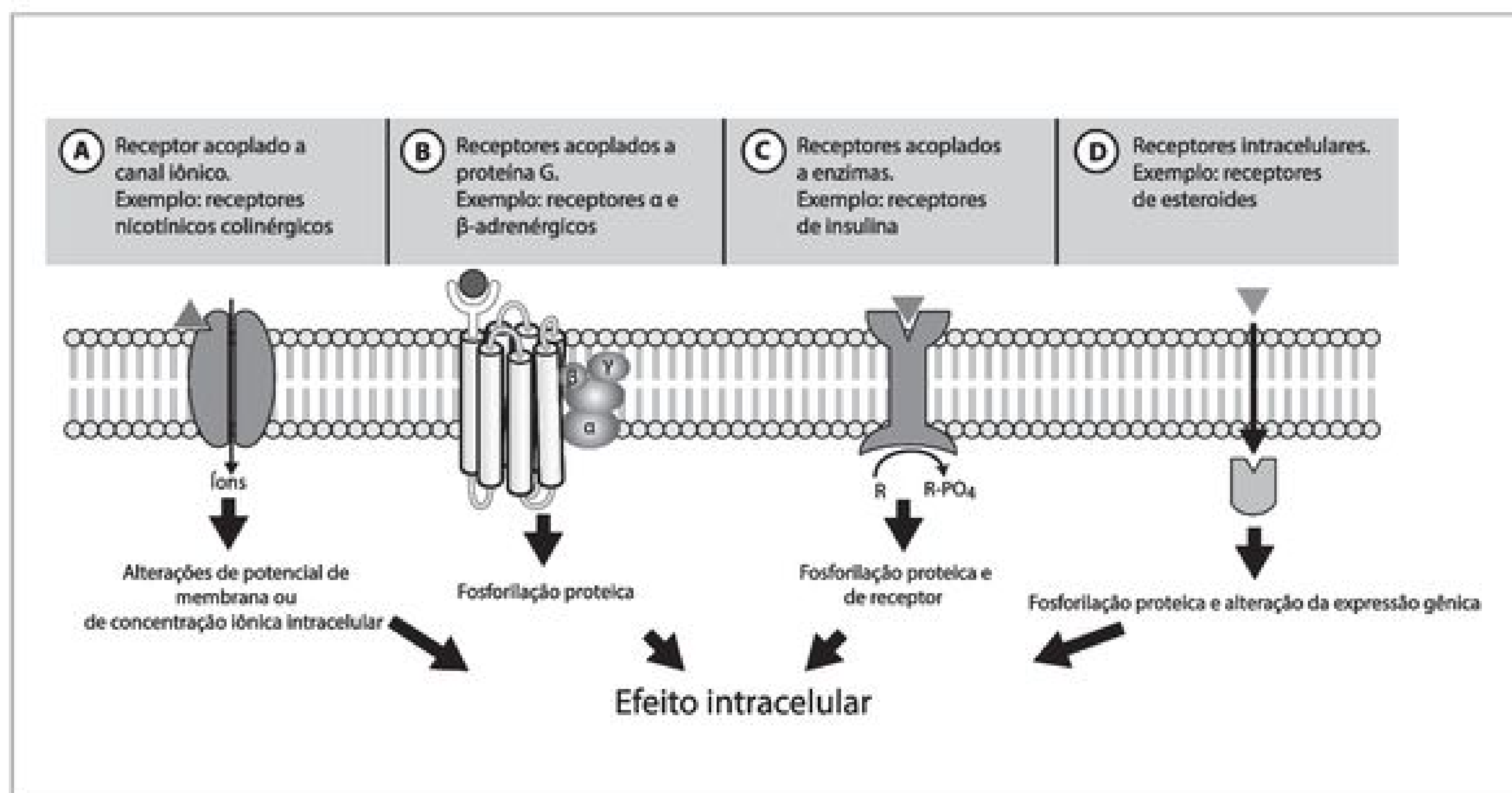


Figura 2. Receptores e seus mecanismos de transdução de sinal.
Fonte: Harvey, 2008.

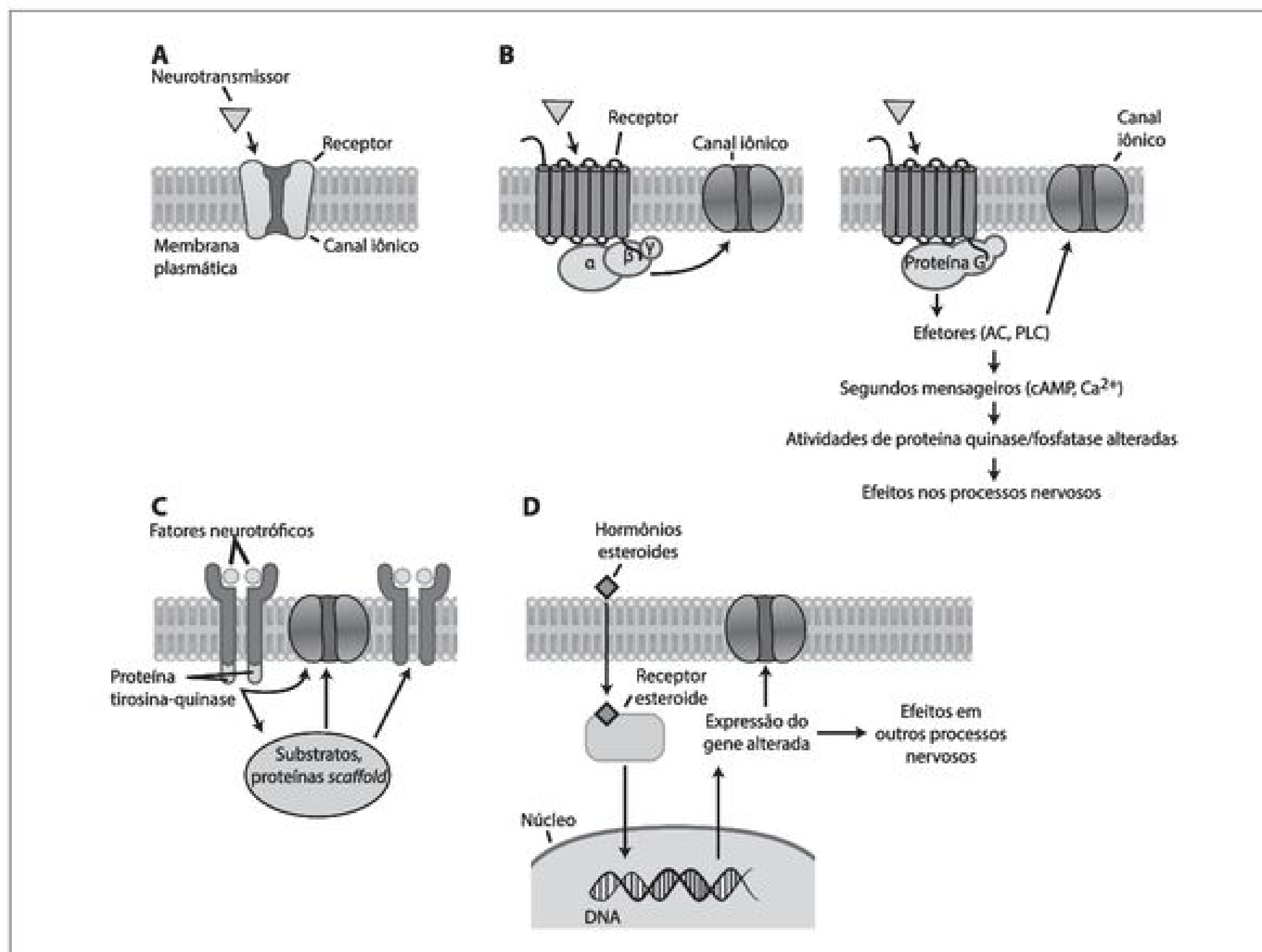


Figura 3. Efeitos decorrentes de ativação de receptores.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Considerações

É preciso considerar os fatores descritos a seguir que estão relacionados à ação dos fármacos.

Complexidade das interconexões neuronais

Como já mencionado, não se pode pensar apenas no neurônio, mas, sim, em vários circuitos neuronais que interagem entre si, por meio de sinapses inibitórias e excitatórias, havendo alças de *feedback*. Caso se queira produzir efeito excitatório, pode-se ativar o sistema de controle excitatório ou inibir o sistema de controle inibitório. Da mesma forma, caso se queira produzir efeito inibitório, pode-se excitar o sistema de controle inibitório ou inibir o sistema de controle excitatório.

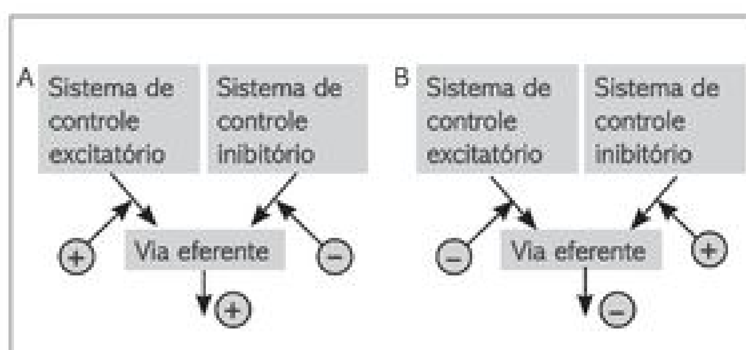


Figura 4. Modos de produzir efeito excitatório (A) ou inibitório (B).

Respostas adaptativas secundárias

Alterações no nível central levam a adaptações, principalmente a neuroplasticidade. Assim, não se pode retirar um fármaco de forma abrupta (efeito rebote), da mesma forma que a introdução da terapêutica não pode ser repentina.

Barreira hematoencefálica

A barreira hematoencefálica discrimina fármacos: permite apenas a passagem de drogas pequenas (menores de 60 kDa), lipossolúveis e apenas a fração livre (no caso de drogas ligadas à proteínas). Dessa forma, os fármacos devem passar por difusão ou possuir transportador próprio na barreira hematoencefálica.

Devem-se levar em conta as características farmacocinéticas dos fármacos (*clearance*, Vd) para ajustar a dose dos medicamentos, principalmente nos extremos de idade e obesos. Mais informações podem ser obtidas no Capítulo 3 – "Farmacocinética".

Influência da glia

Além da função de sustentação, a glia exerce papel importante na ação de fármacos por participar da neurotransmissão, modulando-a e estocando substratos para a síntese de NT.

PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os NT cerebrais são divididos em: aminas biogênicas (catecolaminas, indolaminas e aminas quaternárias), aminoácidos (excitatórios – glutamato – inibitórios – GABA, glicina) e NT não clássicos (neuropeptídeos, purinas, NO, melatonina e mediadores lipídicos).

CATECOLAMINAS

As catecolaminas mais importantes são a norepinefrina e a dopamina.

Norepinefrina

A norepinefrina (NE) é sintetizada nos neurônios pré-sinápticos com base na tirosina. O principal alvo farmacológico desse NT no SNC são as enzimas de recaptura e degradação.

No SNC, os neurônios noradrenérgicos reúnem-se em pequenos agrupamentos na ponte e no bulbo, emitindo axônios extensamente ramificados para muitas outras partes do cérebro e da medula espinal. O principal grupo é o *locus coeruleus* (LC) na substância cinzenta da ponte. Embora contenha apenas cerca de 10 mil neurônios, os axônios correm no feixe prosencefálico medial, dando origem a milhões de terminações nervosas noradrenérgicas no córtex, no hipocampo e no cerebelo.

Outro agrupamento situa-se próximo ao LC, inervando também outras regiões prosencefálicas. Mais ventralmente, no tronco encefálico, existe um grupo menor de neurônios adrenérgicos inervando hipotálamo, ponte e bulbo. Sua função é pouco conhecida, mas ele parece estar envolvido no controle cardiovascular.

- LC – localiza-se na região pontina do tronco encefálico; todos os neurônios sintetizam NE e emitem axônios para várias regiões do cérebro (região frontal, hipotálamo).
  - Responsável pela vigília e pelo sono.
- Núcleo tegmental lateral – envolvido na função cardiovascular:
  - No SN periférico, a NE aumenta a pressão arterial (PA); caso se adicione NE nessa região, a PA cai (*feedback* negativo – NE tem controle negativo sobre seus disparos).

Funções da NE

1. Alerta e vigília: os neurônios da NE do LC são quiescentes durante o sono, e sua atividade aumenta com o comportamento de despertar. Fármacos como a anfetamina, que liberam catecolaminas no cérebro, aumentam a vigília, o alerta e a atividade exploratória. Dessa forma, aumentar a NE em pacientes com depressão leva a um aumento do estado de alerta.
2. Humor: estreita relação com estado de alerta; em geral, indivíduos com humor deprimido são letárgicos e não respondem aos estímulos externos. De acordo com a hipótese noradrenérgica da depressão, ela resultaria da redução de NE em algumas áreas cerebrais. Dessa forma, o uso de inibidores de recaptação de NE seriam úteis ao tratamento de depressão (p.ex., desipramina).
3. Regulação da PA: no núcleo tegmental lateral, a NE (e agonistas alfa2-adrenérgicos, como a clonidina) causa hipotensão quando injetada diretamente no bulbo ou no quarto ventrículo. Provavelmente, isso é decorrente da atuação na via do barorreflexo.

Dopamina

A dopamina (DA) é uma catecolamina oriunda da tirosina, sendo precursora da NE. É metabolizada pela COMT e pela MAO, produzindo dois metabólitos importantes: DOPAC e HVA, que podem ser medidos no liquor e na urina (concentração na urina não reflete dopamina no SNC).

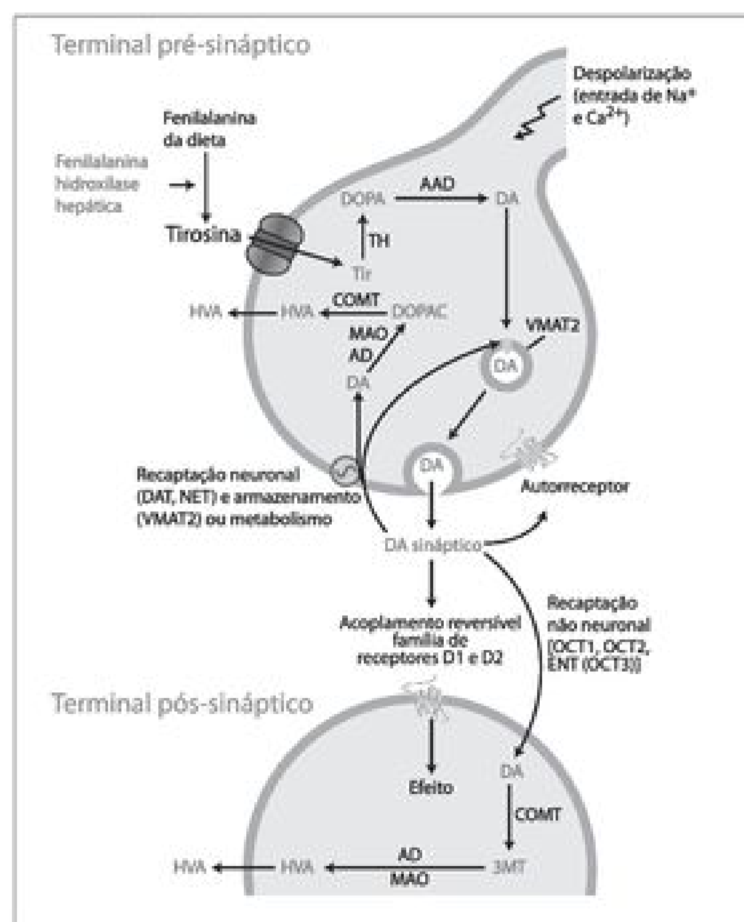


Figura 5. Transmissão dopaminérgica.
Fonte: Goodman et al., 1996.

A DA está presente em três grandes núcleos e quatro vias:

- Via mesocortical e mesolímbica – localiza-se no córtex motor (ativação dopaminérgica causa atividade motora intensa); possui corpos neuronais localizados na área tegmental ventral (mesencéfalo), cujos axônios projetam-se através do feixe prosencefálico medial para regiões do córtex frontal (mesocortical) e do sistema límbico, particularmente o núcleo *accumbens*, a amígdala e o hipocampo (mesolímbica).
  - Via dopaminérgica mesocortical – sai da área tegmental ventral (ATV) e inerva o córtex; é importante para atenção, memória e resolução de problemas: comprometimento dessa via leva a transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Nas crianças com esses problemas, os impulsos são menos inibidos (região frontal é responsável pela inibição dos impulsos), sendo a ritalina útil no tratamento.

   - Via dopaminérgica mesolímbica – sai da ATV ao núcleo *accumbens* e está relacionada a sensação de prazer, motivação e alucinação das psicoses; drogas ilícitas liberam dopamina estimulando essa via à sensação de prazer (importante: deve-se considerar o *down-regulation* promovido por drogas ilícitas).
- Via nigrostriatal – são corpos neuronais dopaminérgicos localizados na substância negra que projetam seus axônios através do feixe prosencefálico medial ao corpo estriado. Corresponde a 75% de toda dopamina do SNC.
   - Sai do mesencéfalo aos núcleos da base e é responsável pelo controle de movimentos, parte do SN extrapiramidal; está acometida na doença de Parkinson.
   - Via tuberoinfundibular – é uma via de neurônios curtos, cujos corpos neuronais dopaminérgicos estão localizados no núcleo arqueado hipotalâmico e projetam ao infundíbulo (ou eminência mediana) da hipófise.
   - Sai do hipotálamo até a hipófise, controla a secreção de prolactina; o bloqueio D2 aumenta a prolactina plasmática e pode gerar galactorreia.

Há cinco tipos de receptores dopaminérgicos, D1, D2, D3, D4 e D5. Todos são acoplados à proteína G, mas os principais são o receptor D1, que aumenta cAMP, e o D2, que diminui cAMP.

	Família de receptores D1		Família de receptores D2		
Estrutura esquemática	N / C		N / C		
Sistema de segundo mensageiro	↑ cAMP (via G_s) ↑ Hidrólise de PIP2 mobilização de Ca^{2+} (via IP_3) ativação de PKC		↓ cAMP (via G_i) ↑ Correntes de K^+ ↓ Correntes de Ca^{2+} voltagem–dependentes		
	D1	D5	D2	D3	D4
Distribuição no SNC	Estriado Neocórtex	Hipocampo Hipotálamo	Estriado Substância negra Hipófise	Tubérculo olfatório Núcleo *accumbens* Hipotálamo	Córtex frontal Medula Mesencéfalo

Figura 6. Subtipos de receptores dopaminérgicos – síntese de segundos mensageiros e distribuição no SNC.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Funções da DA

- Controle motor (nigrostriatal):
  - A deficiência de dopamina na via nigrostriatal gera um distúrbio do controle motor conhecido como doença de Parkinson. Trata-se de uma doença neurodegenerativa na qual ocorre morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra. Assim, a ausência de dopamina no corpo estriado causa rigidez e tremores típicos dessa doença. A terapia farmacológica visa a elevar os níveis de dopamina por meio do precursor levodopa. Ocorrem muitos efeitos colaterais.
  - Drogas que aumentam a liberação de dopamina, como a anfetamina, aumentam a atividade motora espontânea.
- Efeitos comportamentais (mesocortical e mesolímbico):
  - Estereotipia (comportamento repetitivo).
  - Esquizofrenia (alucinações).
- Controle endócrino (túbero-hipofisário):
  - A via dopaminérgica tuberoinfundibular está envolvida no controle da secreção de prolactina. A dopamina é inibitória por intermédio de receptores D2. Muitos antipsicóticos (por bloqueio de receptores D2) têm como efeito colateral aumento da liberação de prolactina, podendo levar a desenvolvimento de mama e lactação.
- Vômitos:
  - Papel na produção de náusea e vômito, provavelmente por receptores D2 no bulbo (zona do gatilho quimiorreceptora). Drogas agonistas dopaminérgicas (bromocriptina) e as que aumentam a dopamina no encéfalo (levodopa) causam náuseas e vômitos como efeito colateral.
  - Muitos antagonistas (p.ex., fenotiazínicos, metoclopramida – Plasil®) apresentam atividade antiemética.

INDOLAMINAS

As indolaminas principais são a serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) e a histamina. O nome deriva do grupo imidazólico e do grupo amino presente nessas substâncias.

Serotonina (5-HT)

A serotonina presente no SNC representa apenas 1% de todo o conteúdo do organismo – o resto está presente principalmente no trato gastrointestinal (TGI) e no soro. É sintetizada com base no triptofano oriundo da dieta, que é ativamente captado pelos neurônios e convertido em 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase e, a seguir, em 5-HT por uma descarboxilase inespecífica. A degradação ocorre principalmente pela MAO, seguida de oxidação ao ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que é eliminado pela urina. Vale destacar que aferir a concentração de 5-HIAA na urina não reflete o uso de 5-HT no SNC. A secreção de 5-HT é regulada pela disponibilidade de triptofano e pela atividade da enzima triptofano hidroxilase.

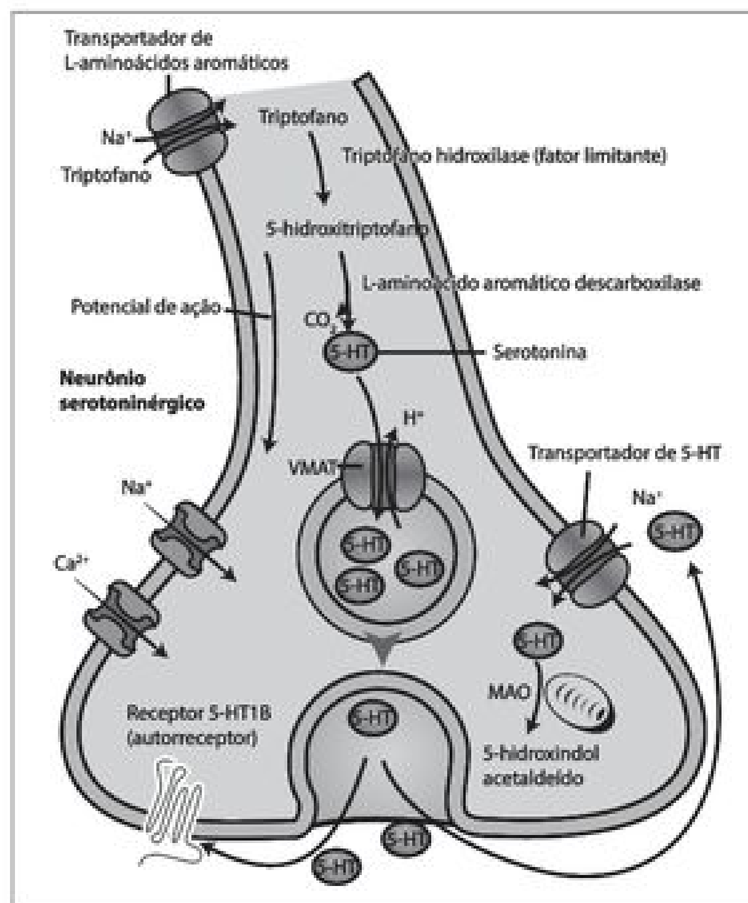


Figura 7. Transmissão serotoninérgica.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Os corpos neuronais serotoninérgicos agrupam-se na ponte e na porção superior do bulbo, próximo à linha mediana (rafe), chamados de núcleos da rafe. Os núcleos rostrais da rafe projetam-se através do feixe prosencefálico medial ao córtex, ao hipocampo, aos gânglios da base, ao sistema límbico e ao hipotálamo. Os núcleos caudais da rafe projetam-se ao cerebelo, ao bulbo e à medula espinal.

Há diversos receptores de 5-HT (quatorze já descritos). Os principais no SNC são: 1A, 1B, 1D, 2A, 2C, 3A, 4, 5, 6 e 7, todos acoplados à proteína G, com exceção do receptor 5-HT3, que é ionotrópico. Os receptores 1A e 1B são encontrados também na membrana pré-sináptica (autorreceptor). Vale destacar também o transportador de 5-HT na fenda sináptica: 5-HTT, que é alvo farmacológico.

Tabela 1. Subtipos de receptores 5-HT

5-HT 1A,B,D,E,F	↓ de cAMP, ↑ abertura de canal de K^+
5-HT2A,B,C	↑ IP3, DAG
5-HT3	Receptor acoplado a canal iônico
5-HT4,6,7	↑ cAMP

Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

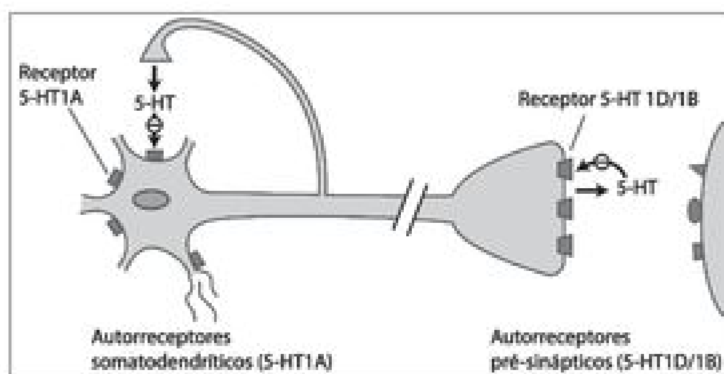


Figura 8. Autorreceptores serotoninérgicos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Funções da 5-HT

- Efeitos comportamentais e emocionais (humor, agressividade, ansiedade, alucinações e libido):
  - Depressão: atuação dos inibidores da recaptura da 5-HT.
  - Ansiedade: 5-HT1A.
  - Agressividade: 5-HT1B: agonista 1B reduz a agressividade.
- Comportamento alimentar:
  - Agonistas 1A em animais: causam hiperfagia levando à obesidade.
  - Agonistas 2A (antipsicóticos): aumentam o apetite e induzem o ganho de peso.
- Sono e vigília.
- Controle da transmissão sensorial.
- Regulação da temperatura corporal e da PA.
- Vômitos:
  - Receptor 5-HT3: dor visceral, contração intestinal e secreção de água e cloreto (ou seja, antagonista é útil) – ondansetrona, um antagonista 5-HT3, é antiemético.
  - Receptor 5-HT4: efeito procinético e antinociceptivo visceral (ou seja, agonista é útil para síndrome do intestino irritável e outras patologias).

Histamina

A histamina está presente tanto no SNC como em órgãos periféricos. Atua em receptores H1, H2, H3 e H4, que são acoplados à proteína G, sendo o H1 excitatório, o H2 inibitório e o H3 autorreceptor, controlando a síntese e a liberação de histamina dos neurônios histaminérgicos (o H4 foi descoberto recentemente e sua função ainda não foi esclarecida).

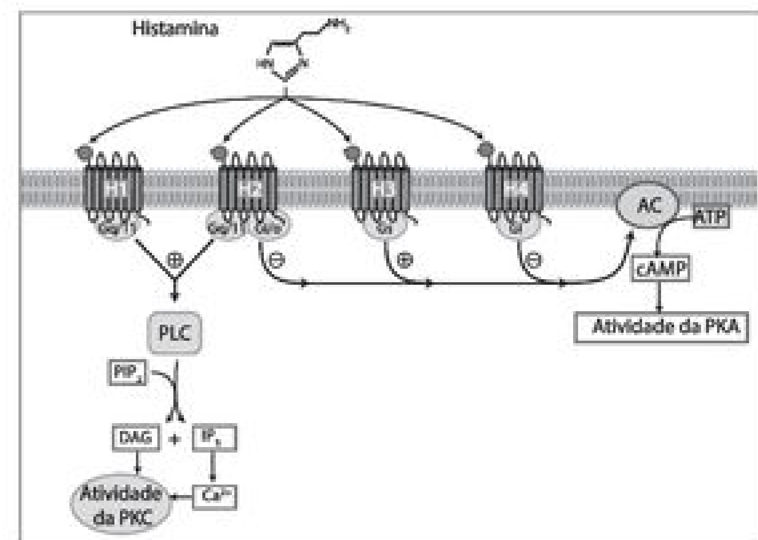


Figura 9. Receptores de histamina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Os corpos neuronais são encontrados somente no hipotálamo, especificamente no núcleo tuberomamilar, e os axônios se espalham por todo o cérebro.

Funções da histamina

A histamina está envolvida na fisiologia do sono e da vigília: a liberação de histamina segue padrão circadiano, com neurônios ativos durante o dia e silenciosos à noite, com participação do receptor H1 no córtex e no sistema reticular ativador. Antagonistas H1 produzem sedação (p.ex., efeito colateral de antialérgicos). Além disso, está envolvida com o controle motor – interação com sistema dopaminérgico –,

ingestão de água e de alimentos e termorregulação. Nota: filhotes cujas mães tomaram dimenidrinato (Dramin®) (antagonista H1) apresentam redução do comportamento sexual.

ACETILCOLINA (AMINA QUATERNÁRIA)

A acetilcolina (ACh) já foi intensamente discutida na transmissão colinérgica. No entanto, é útil recordar: a ACh age em receptores nicotínicos (ionotrópicos) e muscarínicos (metabotrópicos). Os receptores muscarínicos cerebrais são: M1, M3 e M5, que modulam a maioria das respostas comportamentais.

A ACh está amplamente distribuída no SNC, mas em baixa concentração no cerebelo. Os corpos neuronais colinérgicos encontram-se no núcleo prosencefálico magnocelular; no núcleo basal de Meynert, que se projeta principalmente ao córtex e que está associado à doença de Alzheimer; no núcleo septo-hipocampal, relacionado à memória; e no estriado, por meio de interneurônios colinérgicos locais, importantes em relação à doença de Parkinson e à coreia de Huntington.

Funções da ACh

A ACh está envolvida no aprendizado, na memória de curto prazo, no alerta e no controle motor por meio dos interneurônios colinérgicos estriatais.

AMINOÁCIDOS

Os principais aminoácidos envolvidos nas sinapses são glutamato, aspartato, ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina. Os dois primeiros são excitatórios, levando a abertura de canais para sódio e cálcio ou, então, redução da condutância de potássio. Os dois últimos, GABA e glicina, são inibitórios, levando a abertura de canais para cloreto ou aumento da condutância para potássio.

Glutamato (excitatório)

O glutamato é o mais importante aminoácido excitatório e tem papel fundamental no metabolismo. É oriundo do ciclo de Krebs, a partir da glicose, e da glutamina, que é sintetizada na glia. O glutamato liberado é recapturado, em parte, pelo próprio neurônio pré-sináptico, mas, em parte, pelos astrócitos ao redor por intermédio do transportador de glutamato EAAT. Nos astrócitos, ele é metabolizado pela enzima glutamina sintetase e transforma-se em glutamina, que é, então, liberada e capturada pelos neurônios glutamatérgicos por um transportador de glutamina (GlnT). Dessa forma, pode-se dizer que a glia tem a função de reservatório para o glutamato.

Há receptores metabotrópicos e ionotrópicos. Os metabotrópicos apresentam efeito modulador, enquanto os ionotrópicos, que são de três tipos majoritariamente, estão envolvidos na excitação celular: AMPA (transmissões sinápticas excitatórias rápidas), cainato (transmissões sinápticas excitatórias rápidas) e NMDA (transmissões sinápticas excitatórias lentas).

O receptor NMDA merece mais destaque, pois sua ativação promove a entrada de cálcio. Inicialmente, o magnésio bloqueia sua abertura, porém, com a despolarização e a ação do glutamato (e da glicina) no receptor, o magnésio é deslocado e o canal se abre, permitindo a entrada de cálcio. Agentes anestésicos como a quetamina (*ketamine*) e o agente fenilciclidina são bloqueadores do NMDA. Ele é importante em virtude da excitotoxicidade: possui um papel na

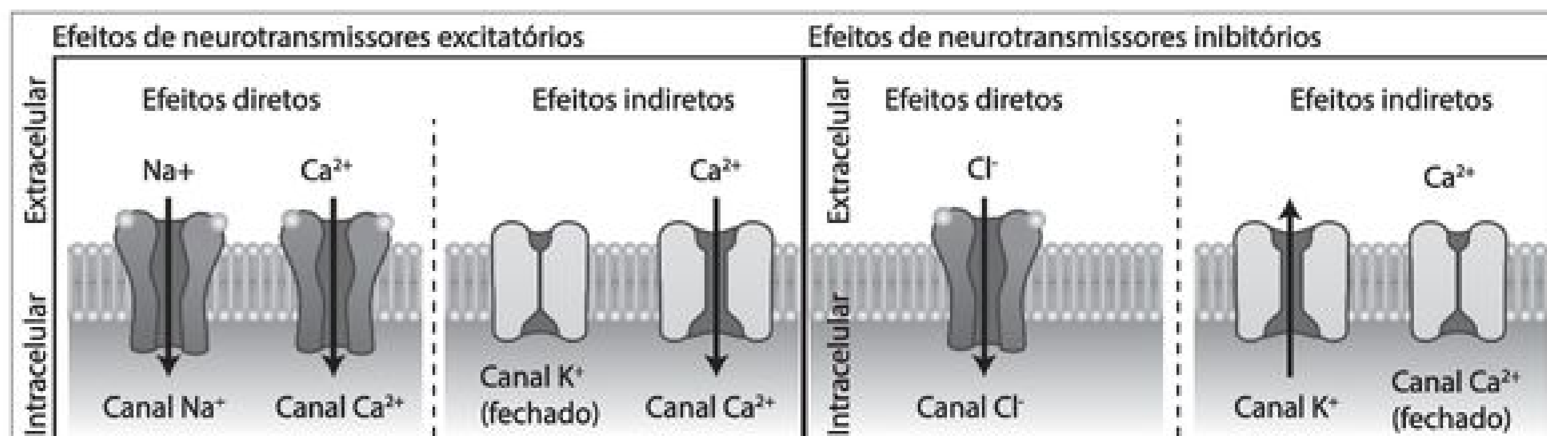


Figura 10. Efeito dos neurotransmissores aminoácidos excitatórios e inibitórios.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Figura 11. Metabolismo do glutamato e da glutamina.
Fonte: Rang et al., 2012.

morte neuronal tanto proveniente de traumas agudos (choque hemorrágico ou AVC) quanto nas doenças neurodegenerativas, em decorrência do excesso de influxo de cálcio. O excesso de cálcio irá estimular a síntese de NO, a sinalização da apoptose (liberação de citocromo C, aumento da atividade de caspases, dano ao DNA, citoesqueleto, etc.) e o funcionamento mitocondrial, que aumentará a formação de radicais livres, causando dano e morte celular.

Figura 12. Transmissão glutaminérgica.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Figura 13. Receptores de glutamato.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

O glutamato tem distribuição ampla e abundante, estando presente em maiores concentrações no cérebro do que em qualquer outro órgão.

Funções do glutamato

O glutamato está envolvido na plasticidade sináptica: alterações em longo prazo na conexão e na eficácia sináptica, aprendizado e memória (plasticidade fisiológica), epilepsia, dor crônica ou dependência de drogas (distúrbios patológicos) e na excitotoxicidade. A Figura 14 mostra a participação do NMDA na plasticidade sináptica.

Em relação à isquemia, a ação do glutamato já está bem descrita na morte celular, conforme mostra a Figura 15.

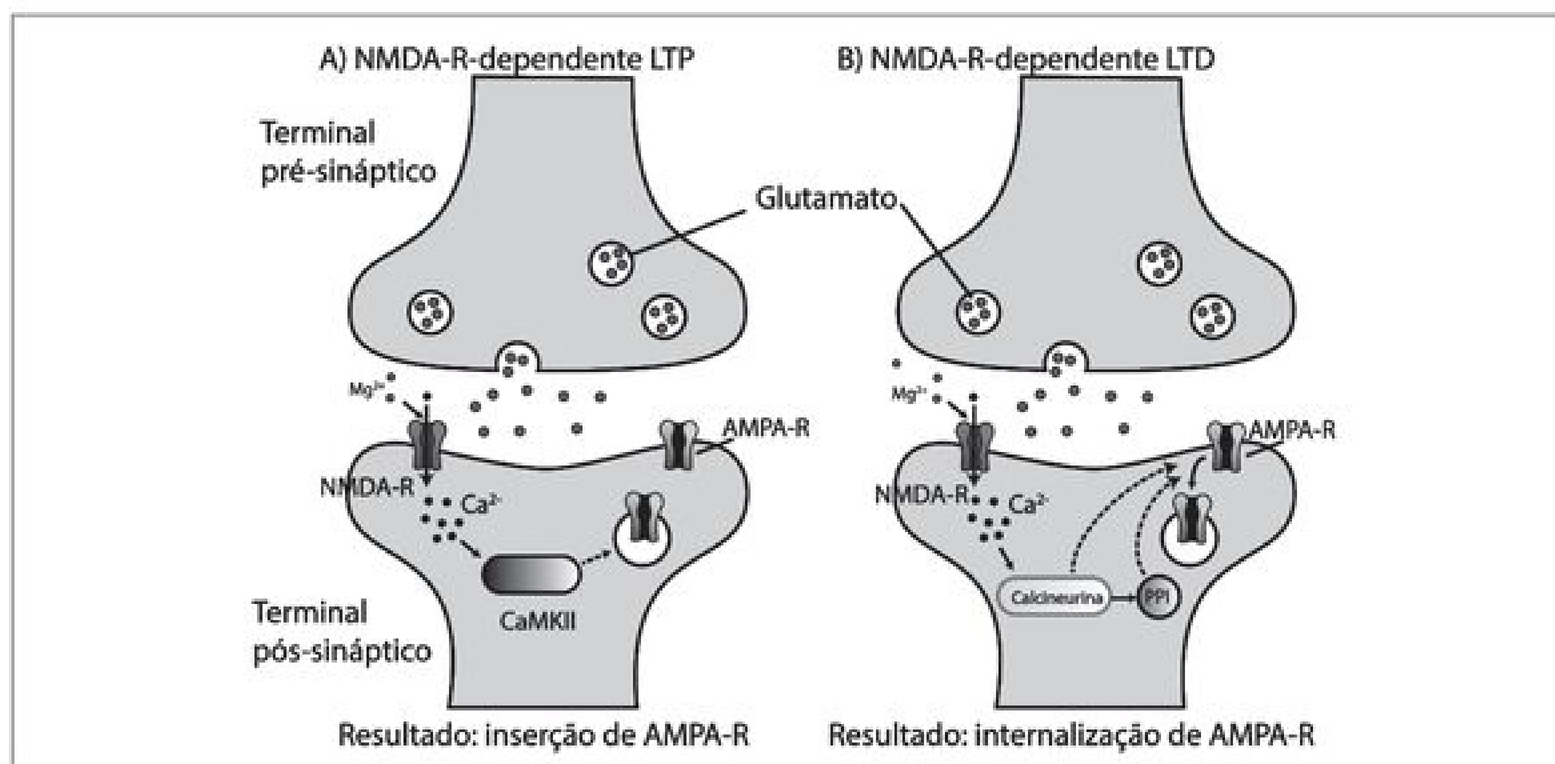


Figura 14. Modificações pós-sinápticas medidas pelo glutamato.
Fonte: Goodman et al., 1996.

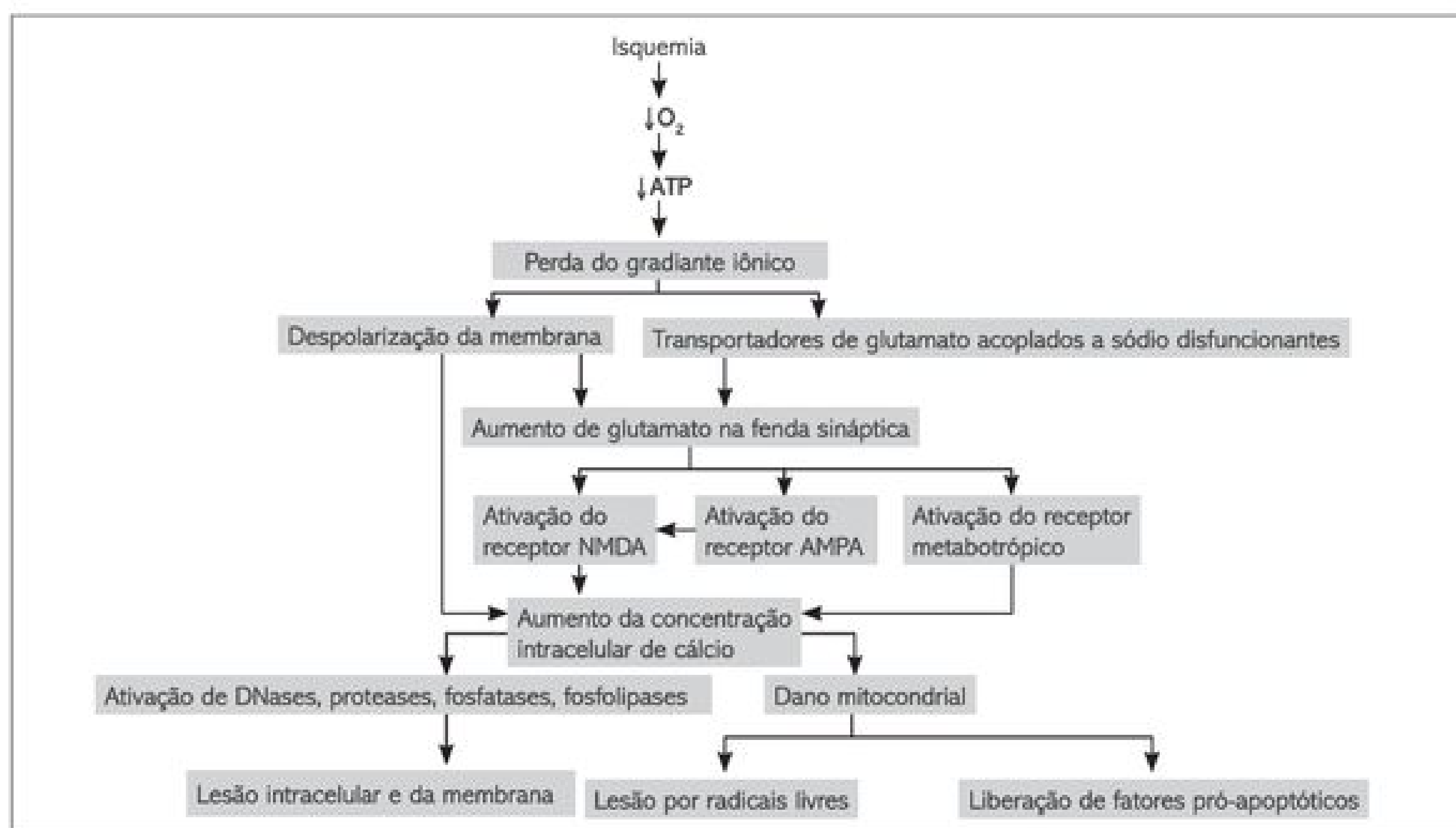


Figura 15. Efeito tóxico mediado pelo glutamato oriundo da isquemia.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

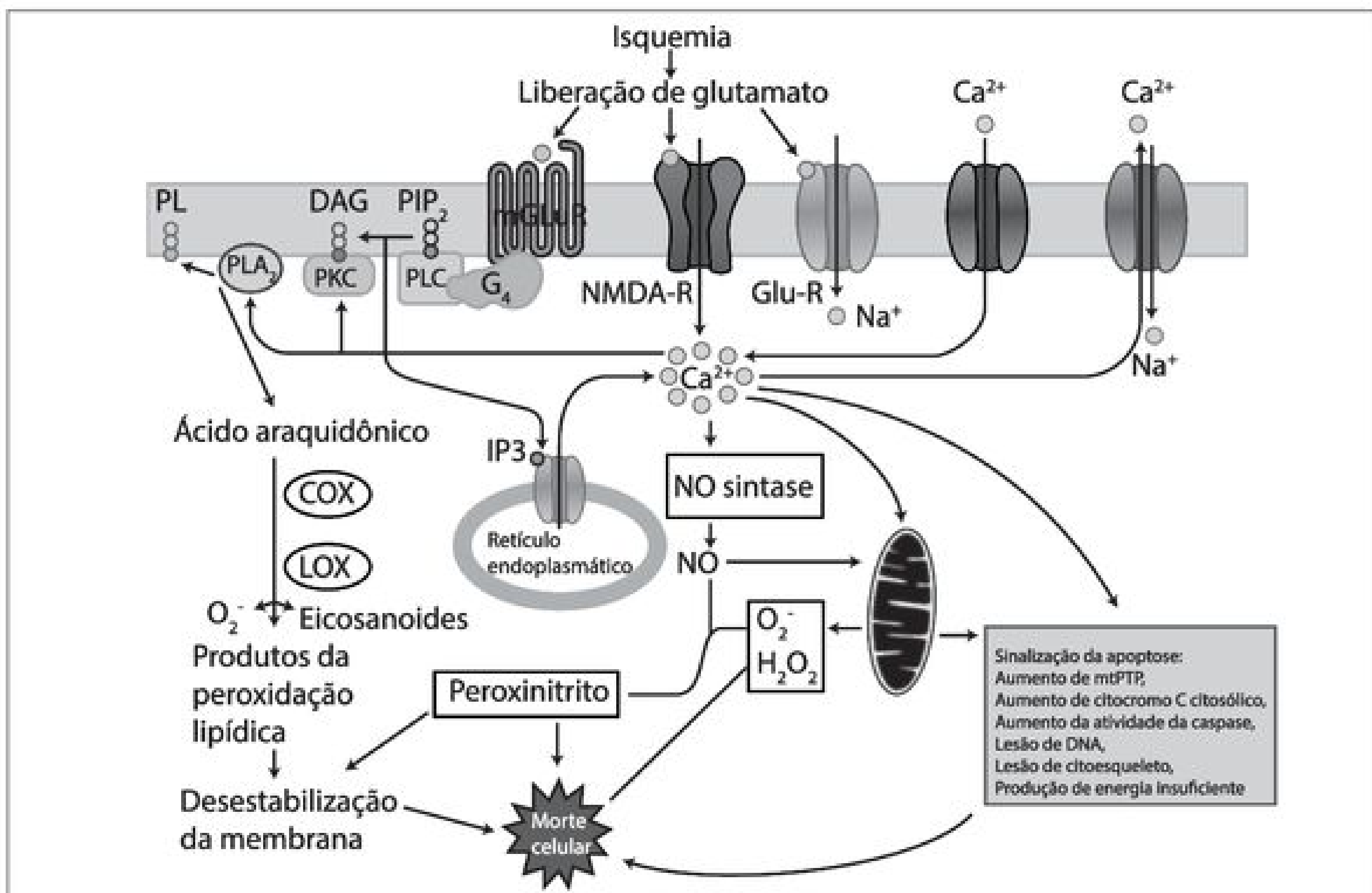


Figura 16. Morte celular mediada pelo glutamato.
Fonte: Goodman et al., 1996.

GABA (inibitório)

O GABA é o principal NT inibitório do SNC. É formado com base no glutamato pela enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD), que só é encontrada nos neurônios GABAérgicos. Como o glutamato é proveniente do metabolismo, sua mudança altera tanto a via excitatória quanto a inibitória, sendo difícil prever o efeito final. A enzima GABA-transaminase (GABA-T) está envolvida no metabolismo do GABA e é alvo farmacológico na epilepsia pela droga vigabatrina. Novamente, deve-se destacar o papel da glia na transmissão GABAérgica.

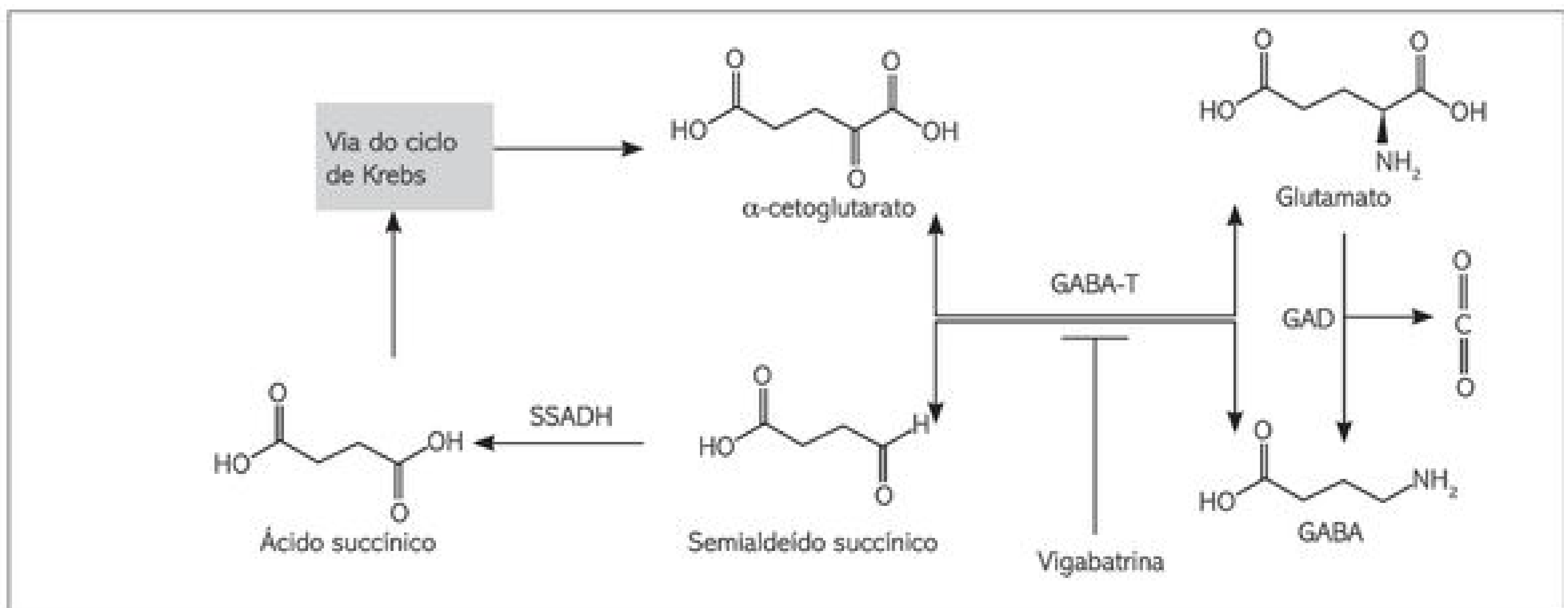


Figura 17. Metabolismo do GABA.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

O GABA age, majoritariamente, em três receptores: GABA-A, GABA-B e GABA-C. O receptor A está presente na membrana pós-sináptica e, quando ativado, favorece a entrada de cloreto, hiperpolarizando o neurônio, e, portanto, reduz sua excitabilidade. Esse receptor apresenta outros sítios que modulam a abertura do canal – barbitúricos, benzodiazepínicos, neuroesteroides e anestésicos gerais. O receptor B é metabotrópico, inibe a adenilato ciclase e é tanto pré quanto pós-sináptico. O receptor C é um canal iônico de menor importância.

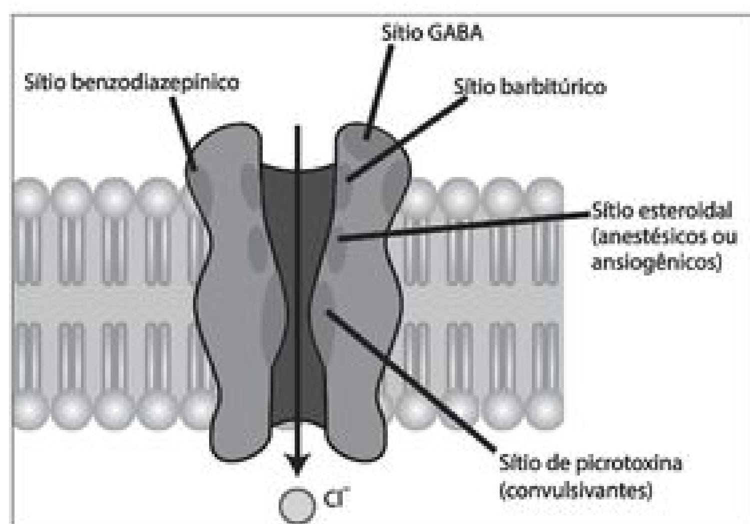


Figura 18. **Receptor GABA.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

O GABA é liberado principalmente por interneurônios curtos, mas também por tratos GABAérgicos longos até o estriado e também o cerebelo. Sua concentração é bem alta no sistema nigrostriatal.

Glicina (inibitório)

A glicina é um aminoácido inibitório de menor importância do que o GABA. No entanto, devem-se destacar alguns pontos: está majoritariamente presente na substância cinzenta da medula espinal; a toxina tetânica impede a liberação de glicina dos interneurônios inibitórios da medula espinal, por isso causa hiperexcitabilidade e espasmos musculares violentos. A estricnina também bloqueia os neurônios liberados de glicina levando a convulsões.

NEUROTRANSMISSORES NÃO CLÁSSICOS

Com o desenvolvimento das ciências básicas, vários outros neurotransmissores foram identificados.

Neuropeptídeos

Os principais exemplos são substância P, vasopressina e ocitocina (neuro-hormônios), peptídeos opioides endógenos, neuropeptídeo Y (NPY) (aumento na ingestão de alimentos), colecistoquinina (regulação do apetite), somatostatina e peptídeo intestinal vasoativo (VIP).

Purinas

Destacam-se: a adenosina, que apresenta efeitos sedativos; os anticonvulsivantes; os neuroprotetores; e as metilxantinas, principalmente a cafeína, antagonista dos receptores de adenosina que aumenta o estado de alerta. Os receptores purinérgicos apresentam perspectivas clínicas em razão do possível uso de antagonistas A2A, para o tratamento de Parkinson e Alzheimer, e agonistas A1, que reduzem o nível de glutamato no AVC.

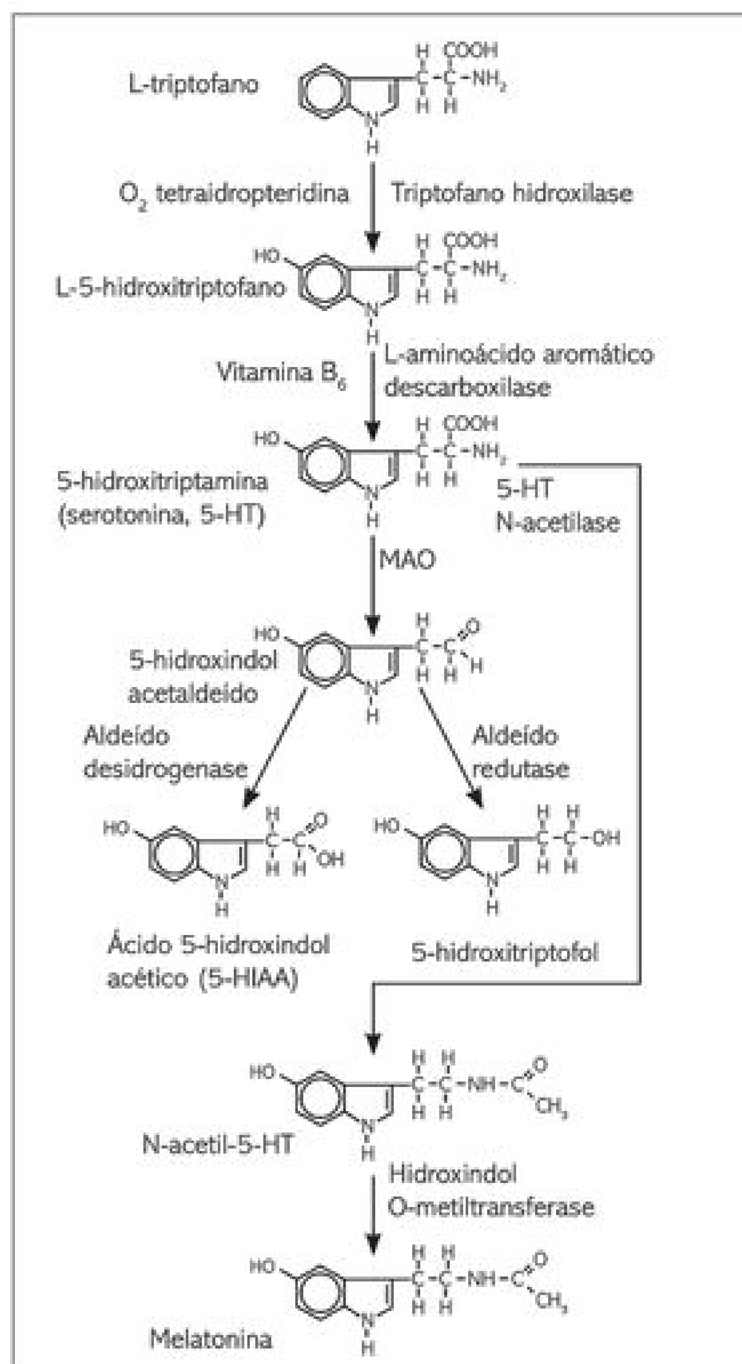


Figura 19. **Biossíntese de melatonina.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

Melatonina

A melatonina está envolvida no ritmo circadiano e tem grande relação com a 5-HT.

Óxido nítrico (NO)

O óxido nítrico tem recebido bastante atenção ultimamente e será alvo de análise nas doenças neurodegenerativas (ver Capítulo 12 – "Tratamento de doenças neurodegenerativas").

Mediadores lipídicos

Os mediadores lipídicos, com destaque para o ácido araquidônico e seus subprodutos, têm sido intensamente estudados e já foram identificados algumas vias e papéis importantes na neurotransmissão.

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 2013;93:1847-92.
3. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

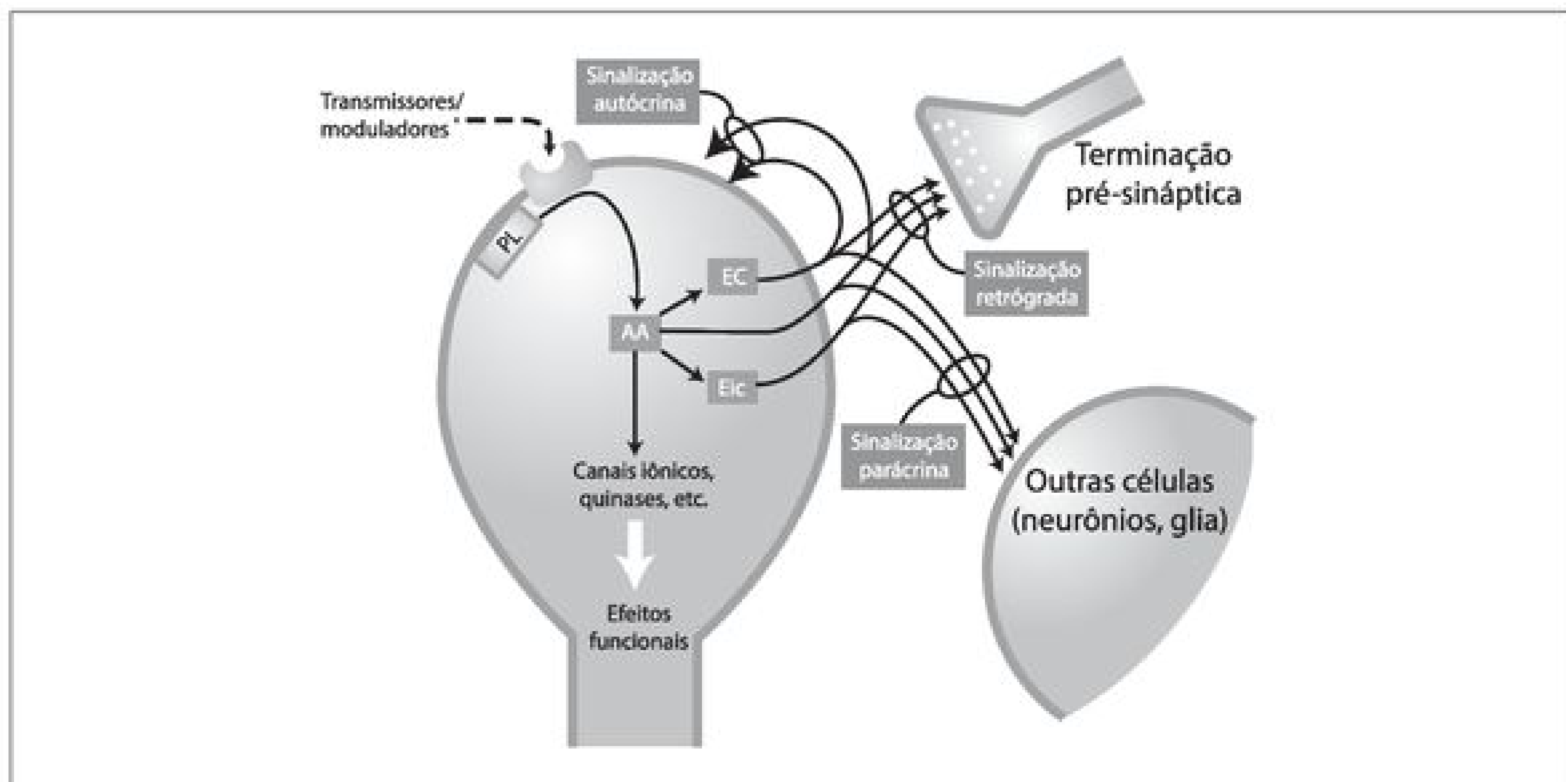


Figura 20. Mediadores lipídicos como neurotransmissores.
Fonte: Rang et al., 2012.

12

TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas abordadas neste capítulo são: doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica. O mecanismo básico de cada algumas doenças neurodegenerativas é explicitado a seguir:

- Doença de Alzheimer (AD) – placas senis e emaranhados neurofibrilares: hipocampo e córtex.
- Doença de Parkinson (PD) – corpos de Lewy: substância negra.
- Doença de Huntington (HD) – agregados nucleares: neostriato.
- Esclerose lateral amiotrófica (ELA) – mutação na enzima superóxido dismutase (SOD): neurônios motores corticais.
- Ataxia de Friedreich – deficiência de frataxina.
- Doença de Wilson – deficiência na excreção hepática de cobre.

A morte celular nas doenças neurodegenerativas ocorre por influência de diversos fatores: inflamação, isquemia, dano por radicais livres, excitotoxicidade, diminuição da energia metabólica e apoptose.

MECANISMO

Dentre os mecanismos de morte celular, a excitotoxicidade, o estresse oxidativo, a apoptose e a necrose devem ser mais explorados.

Excitotoxicidade

Lesão neuronal causada por excesso de glutamato.

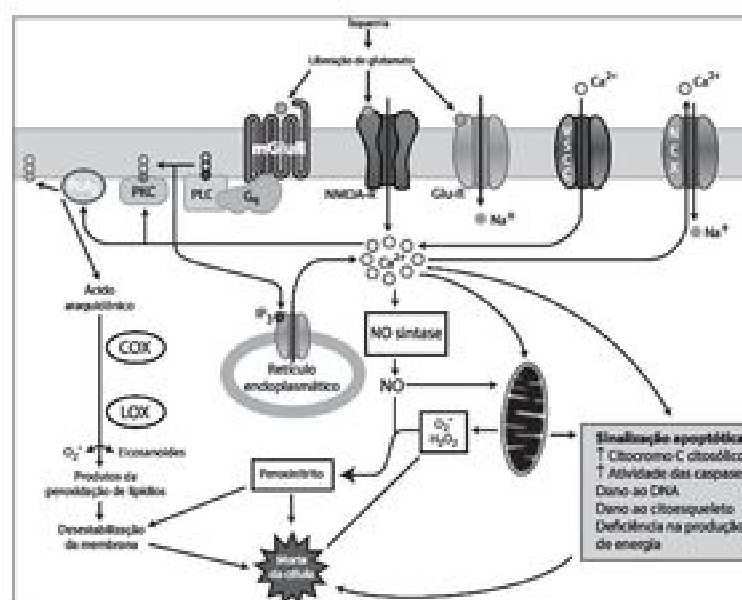


Figura 1. Alterações celulares promovidas pela isquemia.
Fonte: Goodman et al., 1996.

O excesso de glutamato causa a ativação de receptores NMDA, que aumentam os níveis intracelulares de cálcio. Por sua vez, ocorre a ativação de uma série de enzimas e proteínas que culminam na morte celular.

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo ocorre por espécies reativas, geralmente de oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*), mas também de nitrogênio (RNS – *reactive nitrogen species*). Decorre tanto da produção excessiva de radicais livres durante o metabolismo quanto da deficiência nas defesas antioxidantes SOD; glutationa peroxidase; catalase; glutationa; vitaminas C e E).

Necrose e apoptose

A necrose e a apoptose são modalidades de morte celular já intensamente estudadas. Embora a seguinte explicação seja muito simplificada, a necrose causa a desintegração celular com extravasamento do conteúdo intracelular com consequente lesão tissular ao redor, diferentemente da apoptose, que é processo mais organizado, em que ocorrem a fragmentação celular e a consequente fagocitose desses fragmentos por macrófagos, por exemplo.

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma molécula bastante interessante, pois um neurônio intensamente estimulado por glutamato gera a ativação de receptores do tipo NMDA com consequente aumento da concentração de cálcio e ativação do complexo calmodulina-NOS, que, a partir da arginina e do oxigênio, produz citrulina e libera NO (Figura 3). Além disso, o cálcio ativa o complexo xantina oxidase, que transforma oxigênio em superóxido (também proveniente do metabolismo mitocondrial). A SOD é responsável pela transformação do superóxido em peróxido e, então, a catalase transforma peróxido em água.

O neurônio que recebe o NO tem uma cascata metabólica interessante, em que um radical superóxido pode reagir com o NO, formando peroxinitrito e resultando, ao fim de etapas, na produção de radical hidróxido e dióxido de nitrogênio, que também ocasionam morte celular. Por fim, o peróxido de hidrogênio pode, pela reação de Fenton, formar ra-

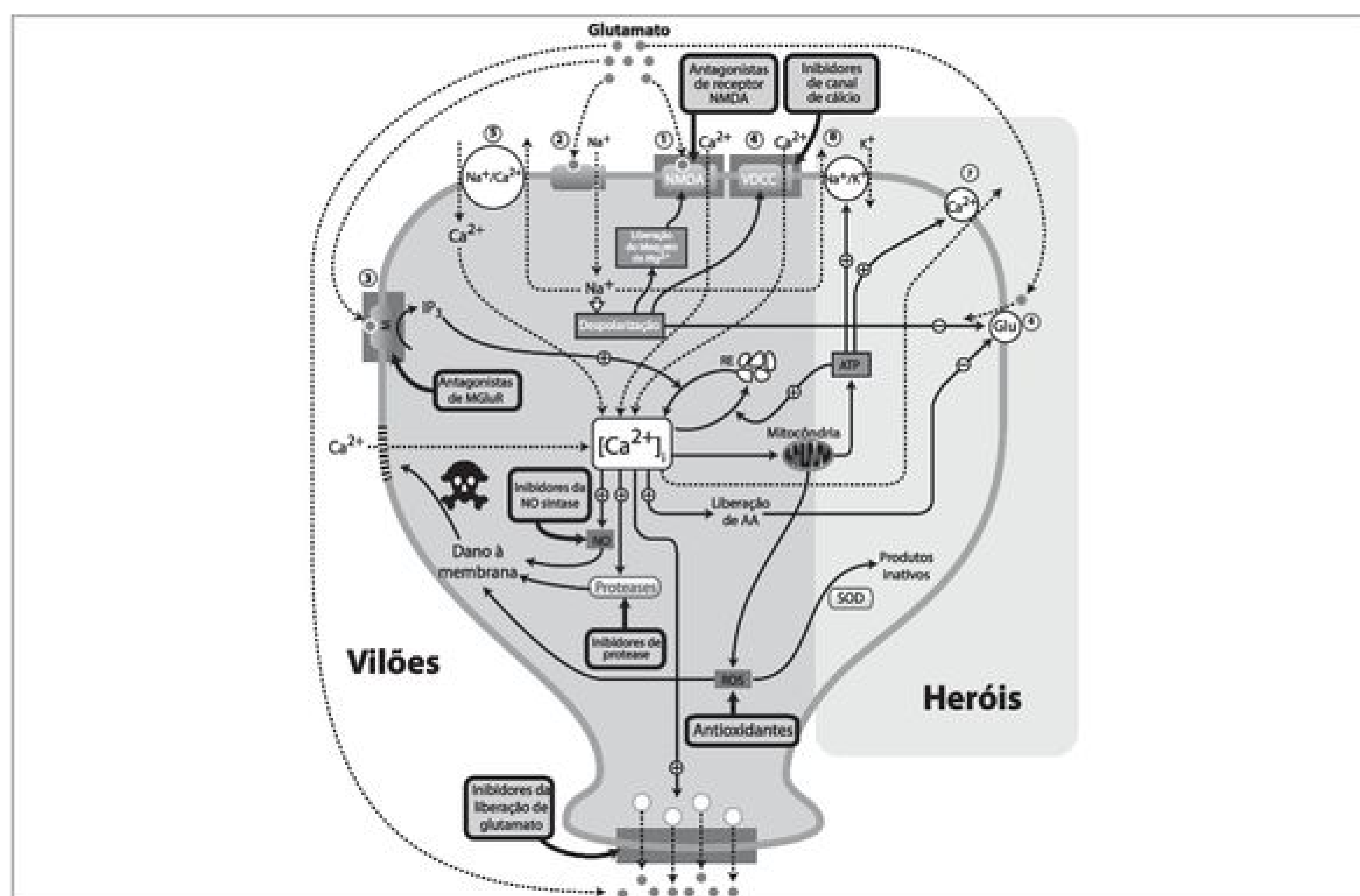


Figura 2. Mecanismos de excitotoxicidade – os vilões favorecem a morte celular e os heróis são protetores. Nas caixas, estão os possíveis agentes que diminuíram a excitotoxicidade.
Fonte: Rang et al., 2012.

Figura 3. Mecanismo de formação de NO e seus efeitos para a morte celular.
Fonte: Profa. Dra. Rosana Camarini. (ICB-USP), 2013 – BMF0220.

dical hidróxido à custa da oxidação do cátion ferroso e do cátion férrico. Deve-se destacar que a reação tem velocidade três vezes maior do que a dismutação de superóxido. Os radicais livres levam à alteração funcional de lipídios, proteínas e DNA.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A AD é caracterizada por demência, perda lenta e progressiva de funções cognitivas: memória, atenção, linguagem, percepção, perda da habilidade de executar tarefas e alterações comportamentais. Esses sintomas levam a dificuldades no funcionamento intelectual. O diagnóstico anatomopatológico é feito por atrofia cerebral acentuada decorrente de perda neuronal que afeta, especialmente, as regiões temporais; placas senis ou neuríticas – depósito de peptídeo beta-amiloide (estimula receptores glutamatérgicos que levam ao estímulo de iNOS e à morte celular); emaranhados neurofibrilares (*tangles*) – hiperfosforilação da proteína tau. Importante: a presença de placas senis não define o diagnóstico sem o quadro clínico – se a capacidade fagocítica das placas for maior que a deposição, não há demência. Em relação à topografia, as placas amiloides ficam entre os neurônios e os emaranhados no interior dos neurônios.

A proteína beta-amiloide é originada do gene *APP* (proteína precursora de beta-amiloide). Há duas vias de metabolização da APP: via da beta-secretase, com posterior metabolização pela gama-secretase; e via da alfa-secretase, com posterior metabolização pela gama-secretase. A primeira via forma a proteína beta-amiloide (Ab), e a segunda, p3. A proteína Ab é pouco solúvel, enquanto a p3 é menor e mais solúvel. Do complexo gama-secretase, destaca-se a proteína presenelina.

Figura 4. Formação da proteína beta-amiloide.
Fonte: Querfurth e LaFerla, 2010.

Pacientes com trissomia do 21 apresentam 50% de aumento na expressão do gene *APP*, o que promove maior produção de APP e também de peptídeo Ab. A AD afeta quase a totalidade dos indivíduos com síndrome de Down com mais de 40 anos. Mutações na APP promovem substituição de aminoácidos que se encontram próximos ao local de clivagem da APP pela gama-secretase, levando à produção prefencial de Ab. Além disso, casos familiares de AD de início precoce envolvem mutações de presenelina PS1 e PS2, genes homólogos. A apoE é uma glicoproteína envolvida em armazenamento, transporte e metabolismo do colesterol, componente das placas amiloides. Alelos da apoE ε2, ε3 e ε4 – cada ε4 do gene *APOE* confere aumento de 2,84 vezes no risco de desenvolvimento de AD de início tardio com aumento do risco ao longo da vida de 20 para 90% de desenvolver a doença, por facilitar o depósito de Ab; ε2, por sua vez, diminui o risco de AD.

Os emaranhados neurofibrilares são compostos de filamentos helicoidais contendo a proteína tau, constituinte normal do cérebro, que faz parte do citoesqueleto. Eles têm papel importante na estabilidade dos microtúbulos, participam do transporte axonal de neurotransmissores e outras moléculas para a terminação sináptica. A tau hiperfosforilada perde a capacidade de ligar-se aos microtúbulos e o peptídeo Ab induz à fosforilação da proteína tau por meio da ativação da GSK-3beta.

Na AD, há déficit de acetilcolina (ACh) em neurônios do núcleo basal de Meynert e nas projeções colinérgicas do prosencéfalo basal ao córtex frontal, parietal e temporal. Redução de colina-acetiltransferase (CAT) correlaciona-se com formação de placas senis e gravidade das manifestações cognitivas. Ou seja, ocorre menor formação de ACh que ativa menos receptores M1, responsáveis pela produção de PKC. A PKC, por sua vez, fosforila a proteína alfa-secretase, desviando a via para formação de p3 (ou seja, na AD, a via da beta-secretase está mais ativada). Além disso, a PKC fosforila a GSK-3beta, que fosforila a tau. Não havendo fosforilação da GSK-3beta, ela fosforila ainda mais a proteína tau, que se deposita. Conclusão: diminuição da via colinérgica explica, em parte, a fisiopatologia da AD. Assim, o uso de inibidores de AChE (colinérgico de ação indireta) é útil para o tratamento, que, infelizmente, é apenas paliativo.

O tratamento ideal seria visar a fatores etiológicos e fisiopatológicos primários e secundários, ou

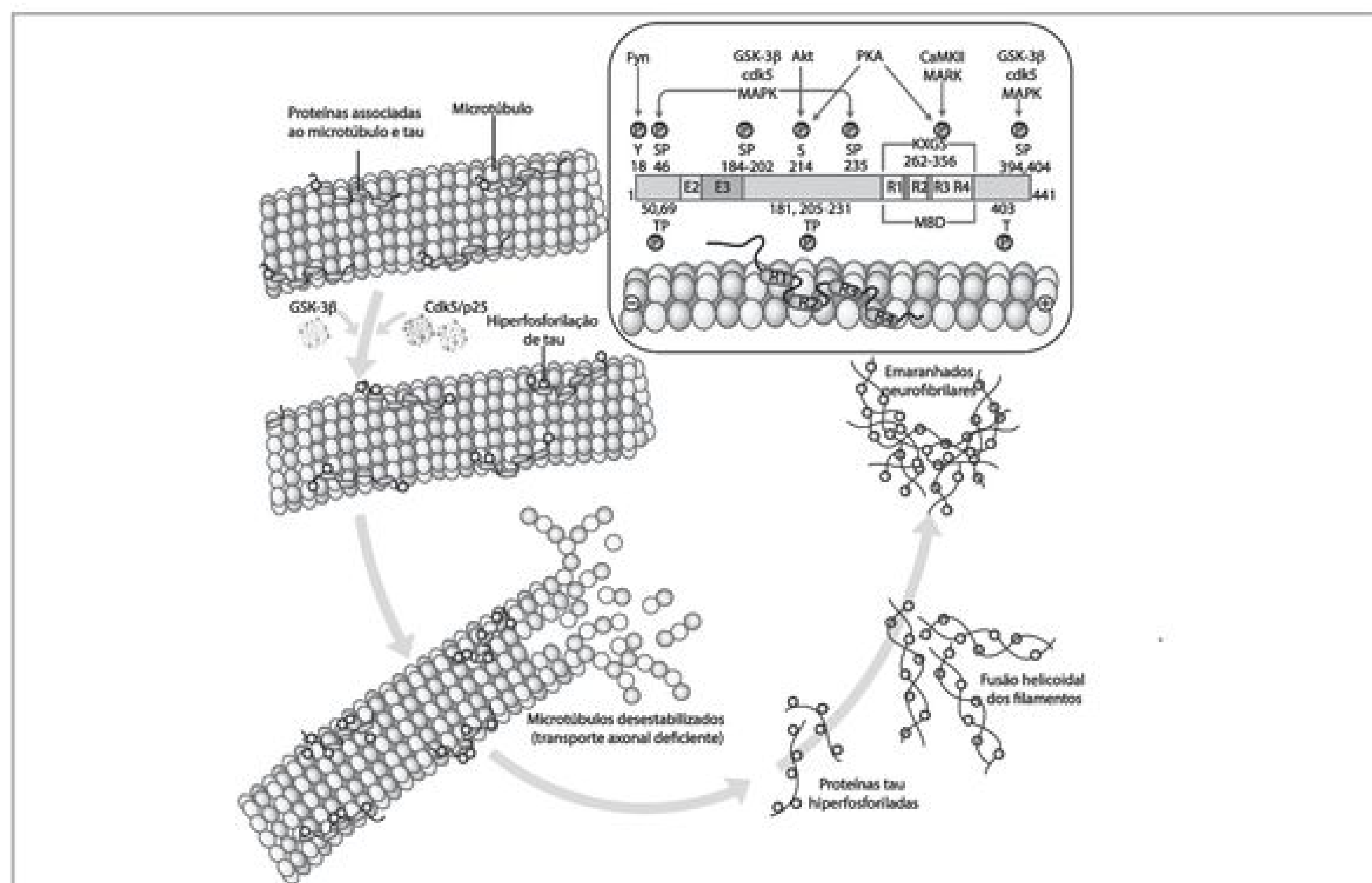


Figura 5. Estrutura e função da proteína tau.
Fonte: Querfurth e LaFerla, 2010.

seja, limitar e / ou impedir a formação de placas senis ou neuríticas e emaranhados neurofibrilares. Está em teste o uso de substâncias inibidoras da cascata amiloide que reduziriam a formação do peptídeo Ab ou que destruiriam as placas; e calcineurina, que causaria a desfosforilação da proteína tau.

O tratamento existente é compensatório e visa a aumentar a transmissão colinérgica (inibidores de AChE, agonistas colinérgicos) e antagonistas de NMDA.

Anticolinesterásicos

Os anticolinesterásicos estão aprovados para AD leve e moderada, mas sem comprovação para AD grave, demência vascular e isquemia cerebral. A dose eficaz deve ser a máxima tolerada, que deve ser aumentada a cada 4 a 6 semanas. O período mínimo de tratamento é de 6 meses, variando desde melhora até estabilização ou lentificação do declínio da função cognitiva. O efeito dura aproximadamente 2 anos. Das várias drogas, a rivasgtimina destaca-se por ser pseudorreversível (meia-vida efetiva longa) e ser da classe dos carbamatos, ou seja, é degradada pelas colinesterases plasmáticas e não por CYP, reduzindo interações medicamentosas.

Os efeitos colaterais são amplos. No trato gastrointestinal: náuseas, vômitos, diarreias, anorexia, dispepsia, dor abdominal; no sistema cardiovascular: oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia e bradicardia; outros: tonturas, cefaleia, insônia, cãibras, sudorese.

Antagonista NMDA – memantina

A memantina é um antagonista NMDA que interage com o sítio de ligação do magnésio, reduzindo a ativação excessiva do canal. Não intefere no sistema do citocromo-P 450, tem boa tolerância com poucos efeitos colaterais e mostrou-se benéfico para pacientes com AD moderada e grave (quando associado a anticolinesterásico).

Transtornos de comportamento/ psiquiátricos (não cognitivos) – BPSSD

BPSSD (*behavioral and psychiatric signs and symptons in dementia*) são sinais e sintomas de distúrbios da percepção, conteúdo de pensamento, humor ou comportamento. Causam incapacidade, sofrimento e perda da qualidade de vida do paciente e da família/ cuidadores, requerendo institucionalização precoce. As características são: sintomas psiquiátricos (delírios, alucinações, depressão, ansiedade), alteração do comportamento locomotor (vagar, deambular aumentado / diminuído, conferir, tentar sair de casa), comportamento alimentar (hiper / hipofagia, alimento não apropriado), distúrbios do sono (insônia, troca de ciclo), comportamento agressivo (irritabilidade, agressividade verbal / física, recusa de falar), comportamento sexual (verbal, exposição, inapropriado) e comportamento bizarro (remexer / mover objetos, procurar, solicitações repetidas, expressões estereotipadas, obsessividade).

O tratamento dos BPSSD deve se iniciar com doses baixas e aumento progressivo, tendo cuidado, pois pacientes com distúrbio encefálico são sensíveis a psicofármacos. São eles:

- antipsicóticos típicos e atípicos (alucinações / delírios);
- antidepressivos (ansiedade / depressão);
- BZD / Z-drugs / prometazina / antipsicóticos / antidepressivos (distúrbios do sono);
- antipsicóticos / BZD / antidepressivos / anticonvulsivantes / betabloqueadores (agitação / agressividade).

DOENÇA DE PARKINSON

A PD é caracterizada clinicamente por bradicinesia (lentificação da movimentação voluntária), rigidez muscular (expressão facial tipo máscara), tremor no repouso, distúrbio do equilíbrio e quedas. Conforme a progressão da doença, pode chegar a um estado rígido e acinético, havendo complicações de mobilidade – pneumonia respiratória – e embolia pulmonar. A demência ocorre em 30 a 80% dos pacientes com PD – quanto mais tardio o desenvolvimento da doença, maior a chance de demência.

Corpúsculos de Lewy são agregados de alfa-sinucleína (promove estresse oxidativo, que contribui para agregação da mesma proteína). Os sintomas aparecem com perda de 80 a 90% dos neurônios. A patogênese da PD é ampla: fatores genéticos, ambientais, envelhecimento, radicais livres e respiração mitocondrial defeituosa (papel na instalação e na manutenção da degeneração neuronal na PD). A MPTP (pró-toxina), utilizada em preparações na síntese de heroína sintética, origina a MPP, que destrói irreversivelmente os neurônios dopaminérgicos nigrostriatais

em várias espécies e produz sintomas semelhantes aos da PD em primatas (não se sabe a razão de não atuar sobre outros sistemas dopaminérgicos). Há deficiência no metabolismo energético – redução da função do complexo I da cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria. A neurotoxina endógena (semelhante ao MPP) seria a dopamina (DA)(Figura 7).

A circuitária por trás da PD já foi intensamente estudada no curso médico. A via direta aumenta o glutamato no córtex cerebral, enquanto a via indireta o diminui. Na PD, a via dopaminérgica nigrostriatal está comprometida (Figura 8), levando a uma redução da inibição do neurônio colinérgico, que ativa mais o neurônio GABAérgico. Bradicinesia ocorre por redução da via glutamatérgica.

O tratamento da doença é feito com fármacos que substituem a DA: levodopa + carbidopa ou benserazida (carbidopa e benserazida são inibidores da dopa descarboxilase). A levodopa é metabolizada a dopamina pela dopa descarboxilase. Embora pareça irônico utilizar um inibidor da enzima que transforma levodopa em DA, faz todo sentido: a levodopa passa a barreira hematoencefálica (DA não passa), enquanto a carbidopa não. Assim, apenas se inibe o metabolismo periférico da levodopa, aumentando a disponibilidade da droga para agir no SNC.

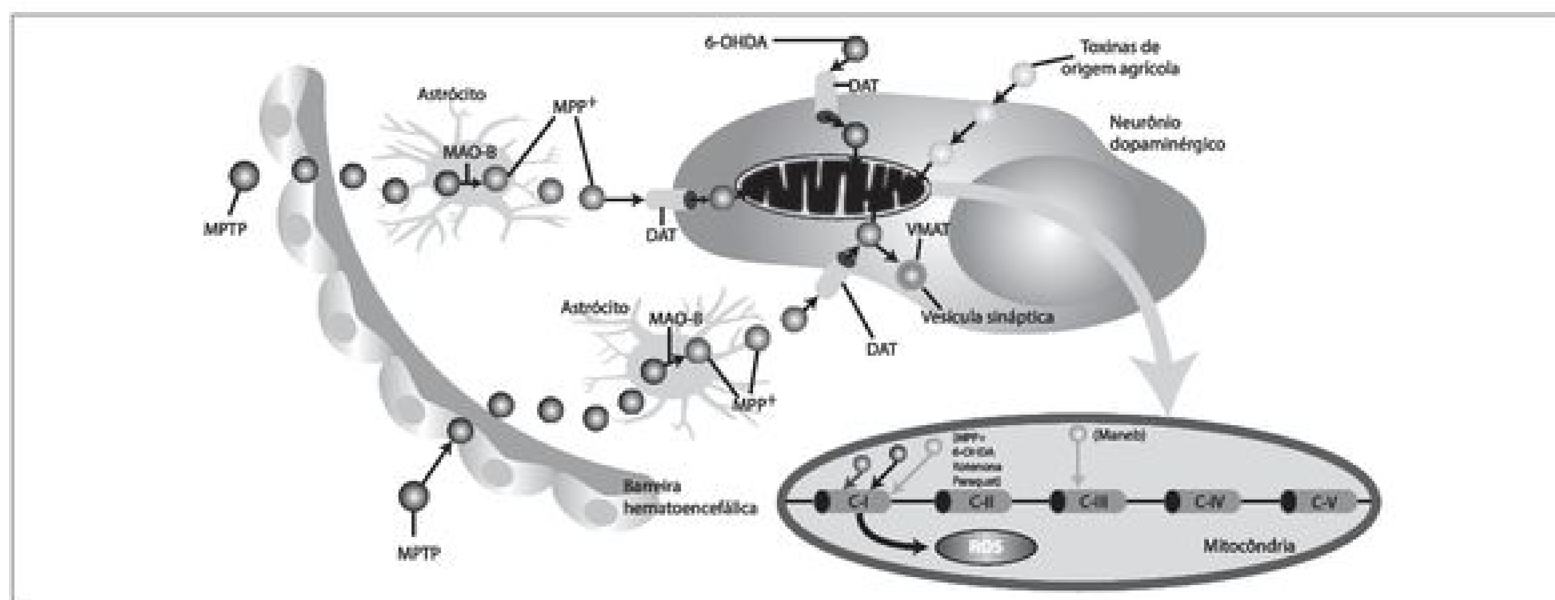


Figura 6. Mecanismo de excitotoxicidade na doença de Parkinson.
Fonte: Profa. Dra. Rosana Camarini. (ICB-USP), 2013 – BMF0220.

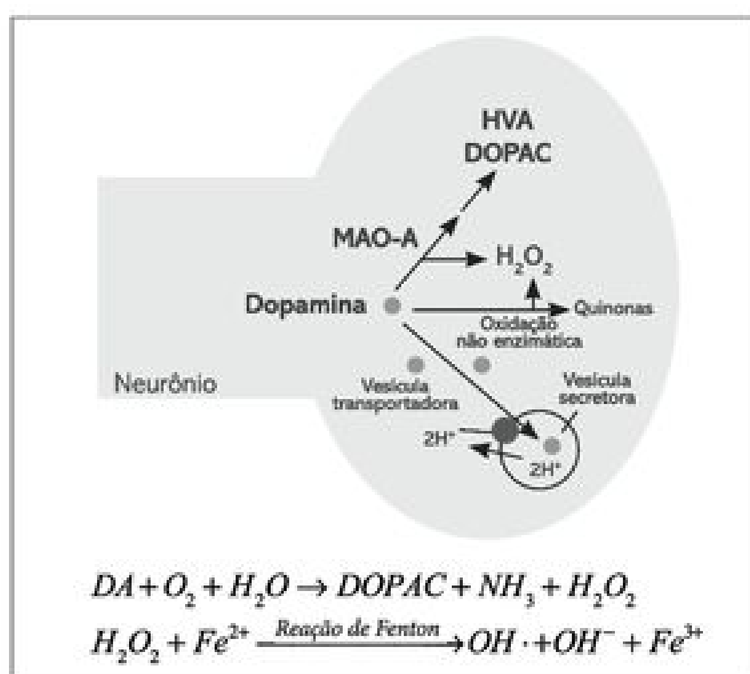


Figura 7. Dopamina como neurotoxina endógena.
Fonte: Profa. Dra. Rosana Camarini. (ICB-USP), 2013 – BMF0220.

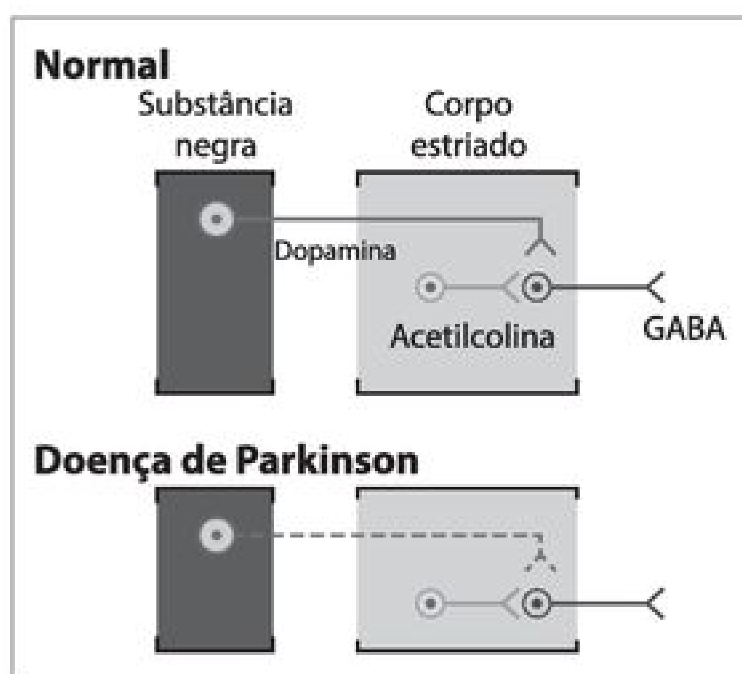


Figura 8 Alterações na circuitária neuronal na doença de Parkinson.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Outra estratégia terapêutica é inibir a MAO (selegilina) ou COMT (entacapona e tolcapona).

No início do tratamento, 80% dos pacientes apresentam melhora da rigidez e da bradicinesia, sendo que 20% praticamente voltam ao normal. O efeito terapêutico excede a meia-vida do fármaco e o sistema dopaminérgico nigrostriatal consegue armazenar e liberar DA. A eficácia do tratamento torna-se reduzida com a evolução da doença.

Efeitos adversos agudos são náuseas e anorexia (efeitos da DA periférica). Pode haver síndrome semelhante à esquizofrenia com delírios e alucinações, em que 20% dos pacientes apresentam confusão, desorientação, insônia ou pesadelos. Ainda, causa midríase, que pode propiciar ataque agudo de glaucoma.

Há um efeito "liga-desliga"(Figura 11) que é a flutuação do estado motor entre as doses. O aumento da dose melhora os sintomas, mas surge discinesia – movimentos involuntários de contorção após 2 anos com levodopa. Afeta face e membros e desaparece se a dose for reduzida (consequente retorno da rigidez). A melhor solução para isso talvez seja o fracionamento da dose, a utilização de inibidor da COMT, a redução da dose de levodopa e o uso de amantadina, que aumenta a liberação de DA e reduz a recaptura de dopamina.

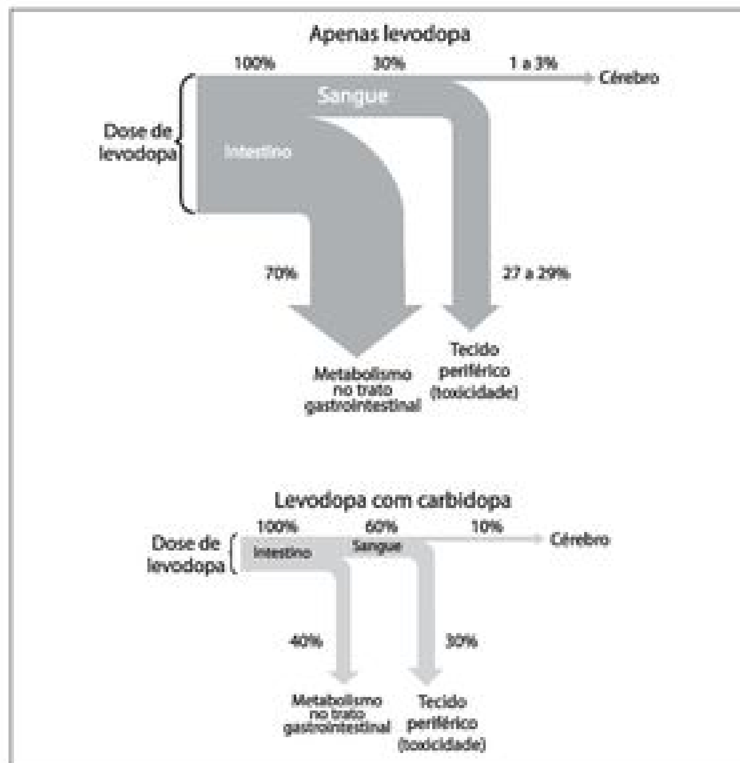


Figura 9. Efeito da carbidopa sobre a biodisponibilidade da levodopa ao SNC.
Fonte: Katzung et al., 2010.

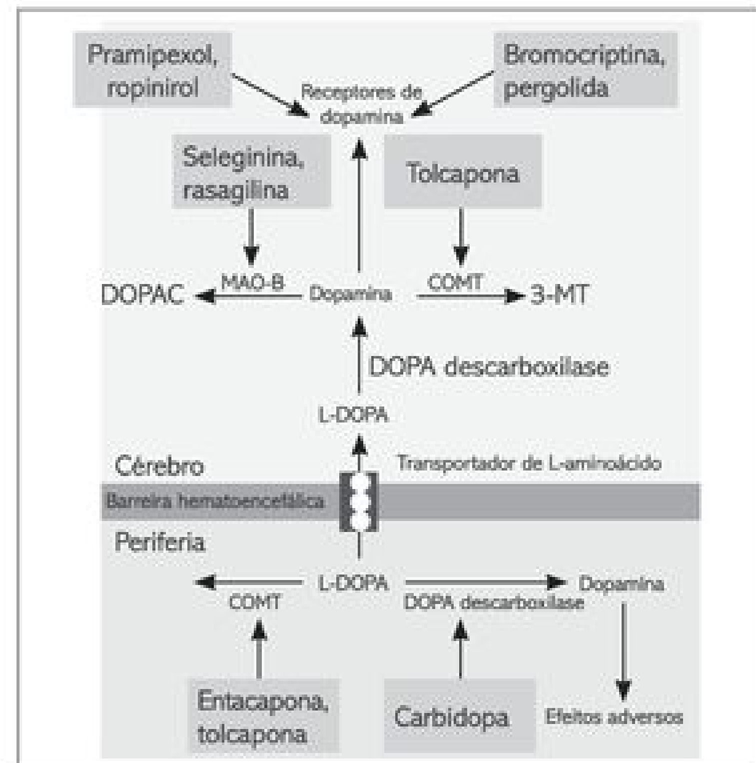


Figura 10. Local de ação das drogas utilizadas no tratamento de doença de Parkinson.
Fonte: Katzung et al., 2010.



Figura 11. Efeito "liga-desliga".

Outras abordagens para o tratamento de PD são: agonistas dopaminérgicos (pergolida, bromocriptina – causa vasoespasmo –, ropinirole e pramipexole), que têm duração mais longa e menos efeitos adversos em longo prazo; amantadina, que aumenta a liberação de DA ou bloqueia sua recaptura, com efeito modesto na PD leve, com menos efeitos adversos e menor discinesia. O mecanismo da amantadina é o antagonismo NMDA e a atividade anticolinérgica. Por fim, fármacos que estabelecem o equilíbrio DA-ACh (benztropina – antagonista muscarínico – e difenidramina) – melhoram tremor mais do que bradicinesia; efeitos anticolinérgicos.

Atenção: levodopa + inibidores inespecíficos de MAO (tranilcipromina e fenelzina) colocam em risco o paciente por crise hipertensiva. A retirada abrupta de L-dopa ou outro agente dopaminérgico precipita a síndrome neuroléptica maligna: confusão, rigidez e hipertermia.

Nota: a apomorfina é um agonista dopaminérgico que não ativa receptores opioides. É útil no tratamento agudo de complicações do Parkinson (ou Parkinson-*like*), porém, é importante emético.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A ELA ocorre por perda de neurônios motores no córtex e na medula espinal, ou seja, há um declínio progressivo das funções motoras – paralisia, espasticidade, dificuldade para engolir e falar, culminando em falência respiratória e morte. A doença é fatal em 2 a 3 anos. Há grande componente genético na doença, sendo que a maioria dos casos é esporádica, mas 10% hereditária.

Os possíveis mecanismos são: nitração de neurofilamentos e mutação no gene da SOD Cu^{2+}/Zn (20% das ELA familial) – a mutação aumenta a probabilidade da proteína perder Zn e aumenta a eficiência na nitração de tirosina pelo peroxinitrito (ou seja, atividade normal da enzima, porém gerando radicais tóxicos). Em relação a ELA esporádica, crê-se que a fisiopatologia envolva autoimunidade, excitotoxicidade (prejuízo na recaptura de glutamato), toxicidade por radicais livres e/ou infecção viral.

Há apenas um fármaco aprovado: riluzole. O mecanismo de ação do riluzole é: inibidor da liberação de glutamato, antagonista NMDA e cainato, inibidor de canais para sódio voltagem-dependentes. Uma metanálise de 2007 indicou aumento de 2 a 3 meses da sobrevida. Considerando os efeitos colaterais (náuseas, diarreia e biotransformação no fígado por CYP – interação medicamentosa), deve-se levar em conta se 2 a 3 meses valem mais do que os efeitos colaterais.

Além do riluzole, há a terapia sintomática: tratamento dos espasmos, que causam dor e desconforto – agonista GABA-B: baclofeno; BZD e outros relaxantes musculares – efeito muito reduzido; e antidepressivos (amitriptilina).

DOENÇA DE HUNTINGTON

A HD é uma doença neurodegenerativa progressiva que se inicia, em geral, após os 40 anos. Ocorre, principalmente, uma degeneração seletiva de células do corpo estriado (caudado-putâmen) de neurônios GABAérgicos e, em menor escala, células do córtex cerebral, hipotálamo e tálamo. A sintomatologia é rica: distúrbios dos movimentos (coreias), alterações da personalidade, disfunção cognitiva (memória), ansiedade, irritação e depressão. Conforme o avanço da doença, os movimentos involuntários ficam mais graves, podendo apresentar disartria e disfagia. A duração da doença é longa, de 15 a 30 anos.

Por haver destruição dos neurônios GABAérgicos do estriato (Figura 12), ocorrem menor inibição no globo *pallidum* externo e, consequentemente, menor inibição no núcleo subtalâmico (STN) com maior estímulo no globo *pallidum* interno e menor inibição no tálamo. Ou seja, maior estímulo no córtex central.

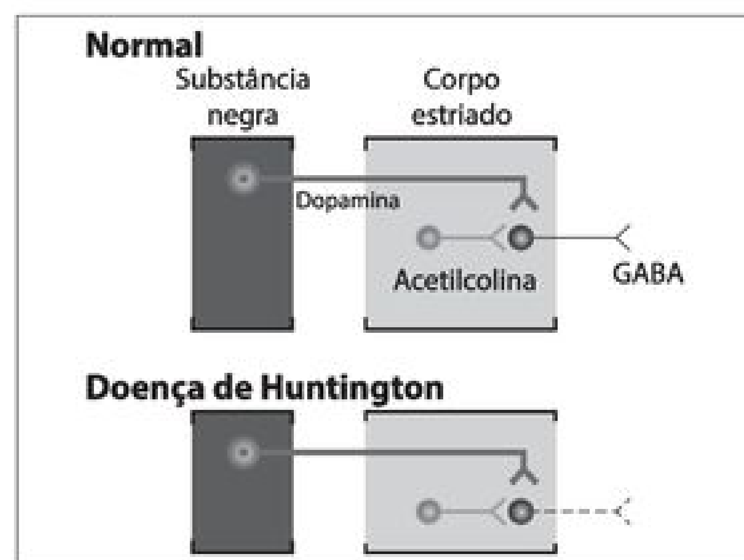


Figura 12. Alteração na circuitária neuronal na doença de Huntington.
Fonte: Katzung et al., 2010.

No cromossomo 4, há uma sequência específica: CAG-CAGCAG. De 9 a 34 repetições, o indivíduo é normal. Acima disso, até 39, há risco intermediário para o desenvolvimento da doença (tardia ou não afetado). A partir de 40 repetições, o paciente é portador da HD. O gene *IT15* codifica uma proteína de 348 kDa, a huntingtina. Se o gene tiver mais de 40 códons, a huntingtina é malformada e altera várias vias e proteínas relacionadas ao controle celular e à morte. A doença tem herança autossômica dominante.

Não há fármaco que interrompa o processo neurodegenerativo, e alguns podem prejudicá-lo em decorrência dos efeitos colaterais. O tratamento visa a atuar nos pacientes que apresentam depressão, irritabilidade, paranoia, ansiedade excessiva e psicose.

Para depressão e irritabilidade: fluoxetina. É necessário cuidado com fármacos com ação anticolinérgica, pois podem exacerbar a coreia. Os distúrbios dos movimentos – coreias com grande amplitude que causam quedas – raramente requerem tratamento, a não ser nos casos mais graves: agentes que depletam DA – tetrabenazina e reserpina (monitorar depressão e hipotensão).

Ansiedade ou estresse pioram os movimentos involuntários: utilizar BZD.

BIBLIOGRAFIA

1. Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 2011;91:1161-218.
2. De Strooper B. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. Physiol Rev 2010;90:465-94.
3. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews; 2008.
6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
7. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol 2013;9:106-18.
8. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2010;362:329-44.
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
10. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol 2011;10:83-98.
11. Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. Physiol Rev 2010;90:905-81.

13

ESTIMULANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

INTRODUÇÃO

Psicoestimulantes são substâncias que aumentam as atividades psíquica e motora. As substâncias estudadas serão xantinas (cafeína, teofilina e teobromina), cocaína, derivados anfetamínicos (anfetamina, metilfenidato, femproporex, dietilpropionato e fencanfamina) e metilenodioximetanfetamina (MDMA – *ecstasy*).

XANTINAS

A principal xantina é a cafeína, que altera a transmissão purinérgica. O ATP pode ser considerado neurotransmissor (NT) por ser sintetizado e estocado em terminais pré-sinápticos, liberado após a estimulação nervosa, degradado por enzimas (fosfodiesterases) e ter efeito similar por análogos farmacológicos ou efeitos inibidos por outras drogas. O ATP age em purinoceptores.

O ATP secretado é degradado a ADP e a AMP pela ectodifosfo-hidrolase. O AMP é degradado a adenosina, que apresenta estrutura simular à da cafeína, pela enzima ecto-5'-nucleotidase. A adenosina pode agir em receptores A1 e A2 (subtipos A e B). A ação em A1 ativa uma proteína Gi, que diminui os níveis de cAMP e abre canais para potássio; a ação em A2 ativa uma proteína Gs, que aumenta os níveis de cAMP. Contudo, no cérebro, o efeito predominante é sobre A1, ou seja, a adenosina tem efeito inibidor ou depressor do sistema nervoso central (SNC).

Dessa forma, as xantinas são antagonistas competitivos de adenosina. Em doses maiores, inibem a fosfodiesterase, bloqueiam o receptor GABA-A e aumentam os níveis de cálcio intracelular. Assim, é um estimulante do SNC. Outros efeitos são: estímulo da diurese, do músculo cardíaco, da secreção gástrica e da musculatura lisa. Em especial, a cafeína tem associação com analgésicos (aumenta absorção de paracetamol por estímulo do transportador da droga) e com ergotamina (vasoconstritor para enxaqueca). A teofilina é usada no tratamento de asma de forma coadjuvante a outros broncodilatadores.

COCAÍNA

A cocaína é uma droga que pode ser administrada por várias vias: oral – folhas; nasal – cloridrato de cocaína; endovenosa – cloridrato de cocaína; e pulmonar – cocaína base livre (*crack*). Especificamente às formas endovenosa e pulmonar, atingem concentração máxima em tempo pequeno, assim como têm rápido decaimento; isso é importante, pois pode levar a níveis extremamente danosos e, como o efeito é passageiro, levar a pessoa a utilizar em intervalos menores.

A administração conjunta de cocaína com etanol (depressor do SNC) forma uma outra substância no fígado, cocaetileno, de efeito tóxico ao coração (taquicardia) e euforigênico.

O mecanismo de ação da cocaína é a inibição da recaptura de dopamina (DA) (e outras monoaminas) da fenda sináptica, aumentando nela os níveis de DA e, assim, a transmissão dopaminérgica.

DERIVADOS ANFETAMÍNICOS

Os compostos anfetamínicos são: dietilpropiona, femproporex, dextroanfetamina, metilfenidato e fenfluramina (estrutura similar, porém apresenta maior ação sobre 5-HT). O mecanismo de ação é a competição pelo transportador vesicular (VMAT), deslocando a DA (e outras monoaminas) ao citosol, que escapa pelo transportador de membrana (DAT) à fenda sináptica, aumentando a transmissão dopaminérgica.

Pode ser administrada por via oral (VO), tendo absorção rápida e completa. Alcança concentração máxima em 2 horas. A anfepramona sofre extenso metabolismo hepático e produz metabólitos ativos com meia-vida de 4 a 8 horas. É importante destacar que ela atravessa a barreira placentária e hematoencefálica, apresentando excreção renal.

Usos clínicos: narcolepsia (mantém os narcolépticos acordados); déficit de atenção (hipercinesia) – uso de metilfenidado (ritalina), pemolina (aumenta a duração da atenção, reduz a hiperatividade); controle da ingestão excessiva de alimentos.

O uso prolongado de derivados anfetamínicos leva a tolerância / sensibilização e efeitos neurotóxicos (degeneração das terminações nervosas das aminas) – acúmulo de metabólitos reativos pela via de degradação da dopamina a quinona, que, em última análise, produz radical hidróxido pela reação de Fenton.



$$DA + O_2 + H_2O \rightarrow DOPAC + NH_3 + H_2O_2$$
$$H_2O_2 + Fe^{2+} \xrightarrow{\text{Reação de Fenton}} OH\cdot + OH^- + Fe^{3+}$$

Em relação ao uso de cocaína e anfetamina, podem ocorrer tolerância / sensibilização e síndrome de abstinência: disforia, depressão, sonolência, fadiga, bradicardia, desejo intenso pela droga, diarreia e hiperventilação.

Hipercinesia/transtorno de déficit de atenção

No córtex pré-frontal, a população de receptores dopaminérgicos é do tipo D1 (acoplados à proteína G). Do córtex pré-frontal saem apenas neurônios glutamatérgicos que se dirigem ao mesencéfalo, modulando neurônios GABAérgicos inibitórios que, por sua vez, modulam a via mesolímbica. Indivíduos com transtorno de déficit de atenção têm atrofia principalmente no córtex pré-frontal (hemisfério esquerdo mais afetado) que acarreta diminuição de DA e norepinefrina (NE) nessa área → menor estimulação de D1 → via glutamatérgica menos estimulada → menor atividade GABAérgica → menor inibição sobre a via dopaminérgica mesolímbica → hiperatividade, falta de atenção (indivíduo fica distraído, sem foco), impulsividade (menor atividade dopaminérgica no córtex pré-frontal).

Níveis baixos de DA fazem com que um indivíduo não consiga manter o foco em uma tarefa que pode ser monótona ou enfadonha.

Tratamento: fármacos que apresentam função anfetamínica para compensar a perda dopaminérgica no córtex pré-frontal (metilfenidato, pemolina, similares à anfetamina). Embora a droga aumente a DA no córtex pré-frontal, resolvendo déficit de atenção, não resolve a hiperatividade.

Anorexígenos

O aumento de insulina gera a produção de leptina, que inibe a produção de neuropeptídeo Y (NPY) e AGRP (proteína relacionada ao Agouti) – efeito orexígeno – e aumenta POMC e, consequentemente, α-MSH – efeito anorexígeno. Ou seja, a insulina leva à redução do consumo de alimento. As anfetaminas aumentam a liberação de monoaminas, principalmente DA, que apresenta efeito antagônico sobre o NPY no hipotálamo, ou seja, anorexígenos – reduzem consumo de alimentos.

Sibutramina

A sibutramina é um antidepressivo que inibe a recaptação de NE e de 5-HT nos sítios hipotalâmicos que regulam o consumo de alimento. Aumenta a saciedade, reduz níveis de triglicerídeos e VLDL, aumenta HDL e a termogênese. Efeitos colaterais: aumento da frequência cardíaca e da pressão arte-

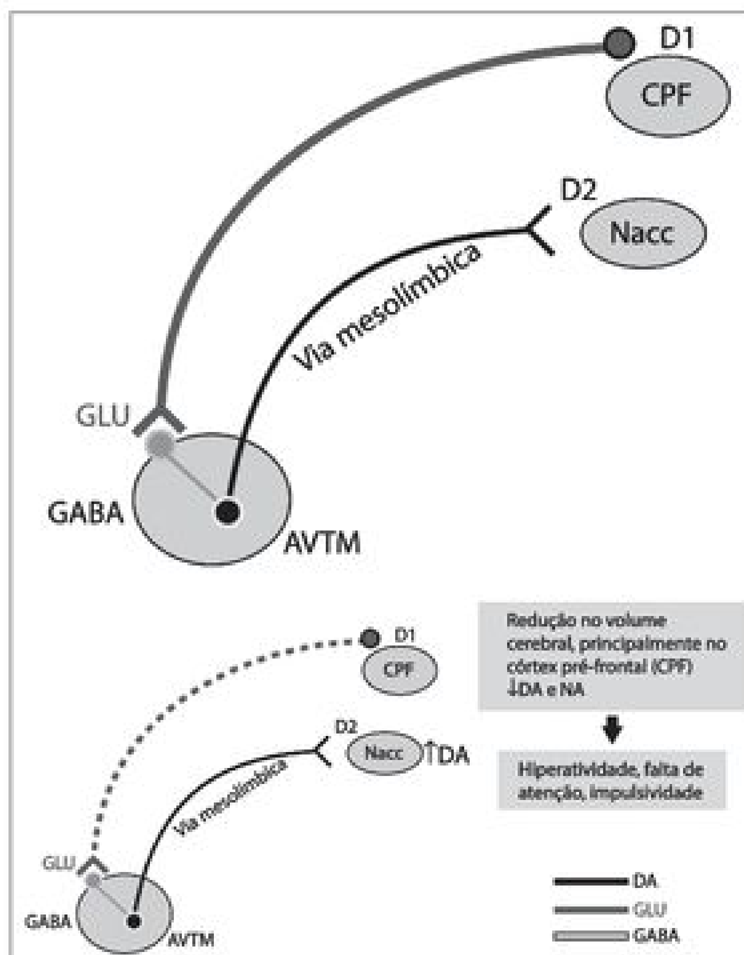


Figura 1. **Alteração presente no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.**
Fonte: Profa. Dra. Rosana Camarini (ICB-USP), 2013. BMF0220.

rial, xerostomia, constipação e insônia. A elevação da frequência cardíaca é um efeito importante que contraindica essa droga para todos os pacientes com presença de qualquer doença cardiovascular.

ECSTASY

O 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma droga psicoativa sintética que apresenta uma extremidade semelhante à metanfetamina e outra à mescalina. O efeito básico é o aumento da liberação e da inibição da recaptação de serotonina, de NE e de DA, além da ação direta sobre receptores 5-HT2A, responsáveis por alucinações. Dessa forma, o *ecstasy* é um psicoestimulante e alucinógeno. Os efeitos são: problemas de memória, déficits cognitivos, alteração de apetite e diminuição do desejo sexual.

Em relação aos efeitos neurotóxicos, ocorrem danos aos neurônios serotonérgicos: doses repetidas causam perda extensiva de terminais de axônios por depleção de 5-HT, redução da densidade de transportadores de 5-HT, redução de 5-HIAA (metabólito de 5-HT) cerebrospinal e outras consequências associadas com depleção de 5-HT, que culminam na degeneração de axônios.

Além desses efeitos, há efeito hipertérmico, que é dose-dependente, chegando até 43°C, falência dos sistemas cardiovascular, renal e hepático (efeito fatal) e ação constritora cutânea do MDMA, que dificulta a perda de calor, agravando o quadro clínico.

Por fim, efeitos psicológicos: confusão, depressão, problemas de sono e ansiedade.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
2. Forlenza O, Miguel EC (eds.). Compêndio de clínica psiquiátrica. Barueri: Manole, 2012.

14

ANTICONVULSIVANTES

INTRODUÇÃO

Os fármacos anticonvulsivantes são também chamados de antiepilépticos ou neurolépticos. Em razão do grande estigma associado à palavra "epilepsia" e do fato de essas drogas serem utilizadas atualmente para outras doenças (como transtornos do humor), preferiu-se utilizar a nomenclatura anticonvulsivantes.

EPILEPSIA

A epilepsia era conhecida como "doença sagrada", uma punição divina que fazia com que as pessoas caíssem ao chão, comportando-se como se já não mais tivessem controle sobre o corpo. Hipócrates foi o primeiro médico a retirar o caráter divino da doença.

Conceitos básicos

- Crise epiléptica: manifestação clínica decorrente da excitação anormal e excessiva de população de neurônios.
- Epilepsia: distúrbio crônico caracterizado por crises epilépticas recorrentes, não relacionadas a distúrbios sistêmicos ou neurológicos agudos. Apresenta alterações no exame de eletroencefalograma (EEG).
- Epileptogênese: sequência de eventos que convertem uma rede neuronal normal em uma rede hiperexcitável.
- *Status epilepticus*: mais de 30 minutos de atividade epiléptica contínua ou duas ou mais crises em 30 minutos, sem recuperação completa da consciência entre as crises.

Classificação das crises epilépticas

As crises epilépticas podem ser subdivididas em três: crises parciais (simples, complexas e secundariamente generalizadas), crises generalizadas (ausência, tônico-clônica, mioclônica, tônica e clônica) e crises não classificadas. A importância dessa divisão é a terapêutica adequada para cada tipo de crise.

Crises epilépticas parciais

As crises epilépticas parciais são divididas em simples, complexas e secundariamente generalizadas.

Crises epilépticas parciais simples

As crises parciais simples podem começar como uma descarga anormal localizada e propagar-se a outras áreas do cérebro. O local de descarga primária e sua extensão determinam os sintomas produzidos, que vão desde um breve lapso de atenção até uma crise

completa de duração de vários minutos. Pode apresentar sinais motores clônicos, sintomas sensoriais (olfato) ou somatossensitivos, sintomas autonômicos e sintomas psíquicos.

Caracterizam-se por sensação visceral ascendente, mais comumente epigástrica, ou sensação de opressão no peito ou garganta ("sufocamento"). Podem ocorrer outras sensações ascendentes, por vezes somáticas bilaterais ("subindo por todo o corpo"), por vezes unilaterais (podendo ser confundidas com crises originadas no córtex sensitivo), geralmente acompanhadas de sintomas autonômicos, como piloereção. Nessas crises também podem ocorrer outros fenômenos autonômicos, como taquicardia, palidez, sudorese e, raramente, sensação semelhante ao orgasmo. Esse padrão sugere acometimento de estruturas límbicas e paralímbicas, especialmente estruturas temporais mesiais, como amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal. Em relação aos sintomas psíquicos, também chamados experienciais, dismnésicos ou afetivos, podem acompanhar-se dos sintomas autonômicos e caracterizam-se por sintomas de desrealização, despersonalização, sensação de medo, pânico ou, mais raramente, bem-estar, sentimento de catástrofe iminente ou sensações dismnésicas – de estranheza (*jamais vu* ou *jamais vécu*) ou de familiaridade (*déjà vu* ou *déjà vécu*). Esse padrão de crises sugere acometimento de estruturas límbicas e paralímbicas, especialmente de estruturas temporais mesiais, como amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal.

Crises epilépticas parciais complexas

As crises parciais complexas difundem-se um pouco mais do que as simples, não se restringindo à área, mas não chegam a se generalizar. São semelhantes às simples, mas a consciência está alterada – acometimento da formação reticular. O paciente pode apresentar automatismos manuais e orais, perda de memória e comportamento anormal. A seguir, são descritas com mais detalhes as particularidades desse tipo de crise.

- Crises automotoras: caracterizam-se por automatismos oromastigatórios ou manuais, que podem ser perseverativos (paciente continua a fazer o que estava fazendo, como comer) ou *de novo* (iniciam com a crise). Os automatismos mais frequentes são os oromastigatórios ou de movimentos repetitivos de boca. Ocorrem também automatismos de membros, geralmente envolvendo as extremidades, como automatismos manuais, em que o paciente faz movimentos repetitivos, sem propósito definido, como explorar o meio, mexer nas roupas, bater repetidamente. Alguns pacientes apresentam automatismos mais complexos, por exemplo, fazem o sinal da cruz. Esse tipo de crise sugere envolvimento de estruturas do lobo temporal.
- Crises hipermotoras: caracterizam-se por automatismos vigorosos, que envolvem a porção proximal dos membros, com movimentos amplos de braços ou pernas, movimentos de pedalar, de balanceio do corpo, de propulsão do quadril ou outros movimentos complexos. Esse tipo de crise sugere envolvimento de estruturas do lobo frontal, embora também seja descrito em casos de epilepsia do lobo temporal. Nesse tipo de crise, pode ou não ocorrer acometimento da consciência. Dependendo do caso, a crise pode ser classificada como parcial simples ou complexa.
- Crises hipomotoras ou hipocinéticas: caracterizam-se por parada da atividade em curso e perda de contato, geralmente de curta duração. Essas crises podem assemelhar-se, clinicamente, a crises de ausência, porém não devem ser confundidas com elas, uma vez que o padrão eletroencefalográfico é completamente distinto.
- Crises versivas e crises tônico-posturais: descritas entre as crises parciais simples, podem cursar com comprometimento de consciência e, nesses casos, devem ser consideradas crises parciais complexas.

Crises epilépticas parciais secundariamente generalizadas

As crises secundariamente generalizadas ocorrem a partir de crises parciais simples ou complexas, evoluindo para crises generalizadas ou, então, crises parciais simples evoluindo para crises complexas e, subsequentemente, para crises generalizadas.

Crises epilépticas generalizadas

Caracterizam-se por alteração elétrica que acomete, desde o início, amplas áreas corticais e, possivelmente, subcorticais. Dependendo do tipo de crise, podem ou não cursar com perda de consciência. A atividade

elétrica cerebral anormal durante as crises focais ou generalizadas pode ser medida por eletrodos colocados na superfície do couro cabeludo por EEG, o que pode auxiliar na caracterização da crise.

Tônico-clônicas generalizadas (grande mal)

Ocorre perda abrupta de consciência, com queda, seguida de uma fase inicial tônica, caracterizada por contração tônica em extensão da musculatura dos membros, extensão da musculatura do pescoço e supraversão ocular, geralmente associada a grito decorrente da expulsão forçada de ar pela contração do diafragma. O componente tônico dura cerca de 30 segundos e é seguido de abalos musculares clônicos e ritmados dos quatro membros, por um período médio de 90 segundos. Concomitantemente ocorrem apneia e sialorreia e podem ocorrer mordedura de língua e liberação esfincteriana (5 a 10% dos casos). Ao final da crise, ocorrem relaxamento muscular e respiração ruidosa, com recuperação gradual da consciência, por vezes associada a intensa agitação. Esse período pós-ictal pode durar vários minutos.

Crises de ausência (pequeno mal)

Ocorre perda de contato, com início e término abruptos, e podem acontecer várias vezes ao dia; a ativação pela hiperpneia é típica. O comprometimento da consciência é breve, com duração de 10 a 30 segundos em média. Podem ocorrer automatismos orais e manuais, piscamento, diminuição e aumento do tônus muscular e sinais autonômicos. Tem padrão eletroencefalográfico típico: espícula-onda generalizada.

Crises mioclônicas

Ocorrem contrações musculares súbitas, breves, semelhantes a choques, bilaterais, nem sempre simétricas. Associadas a privação de sono, despertar ou adormecimento e uso de álcool. Fotossensibilidade é uma das suas características, com desencadeamento de descargas e até crises com estímulos luminosos. O EEG tem um padrão generalizado – poliespícula-onda ou espícula-onda. Após algumas mioclonias, paciente pode evoluir com uma crise tônico-clônica generalizada.

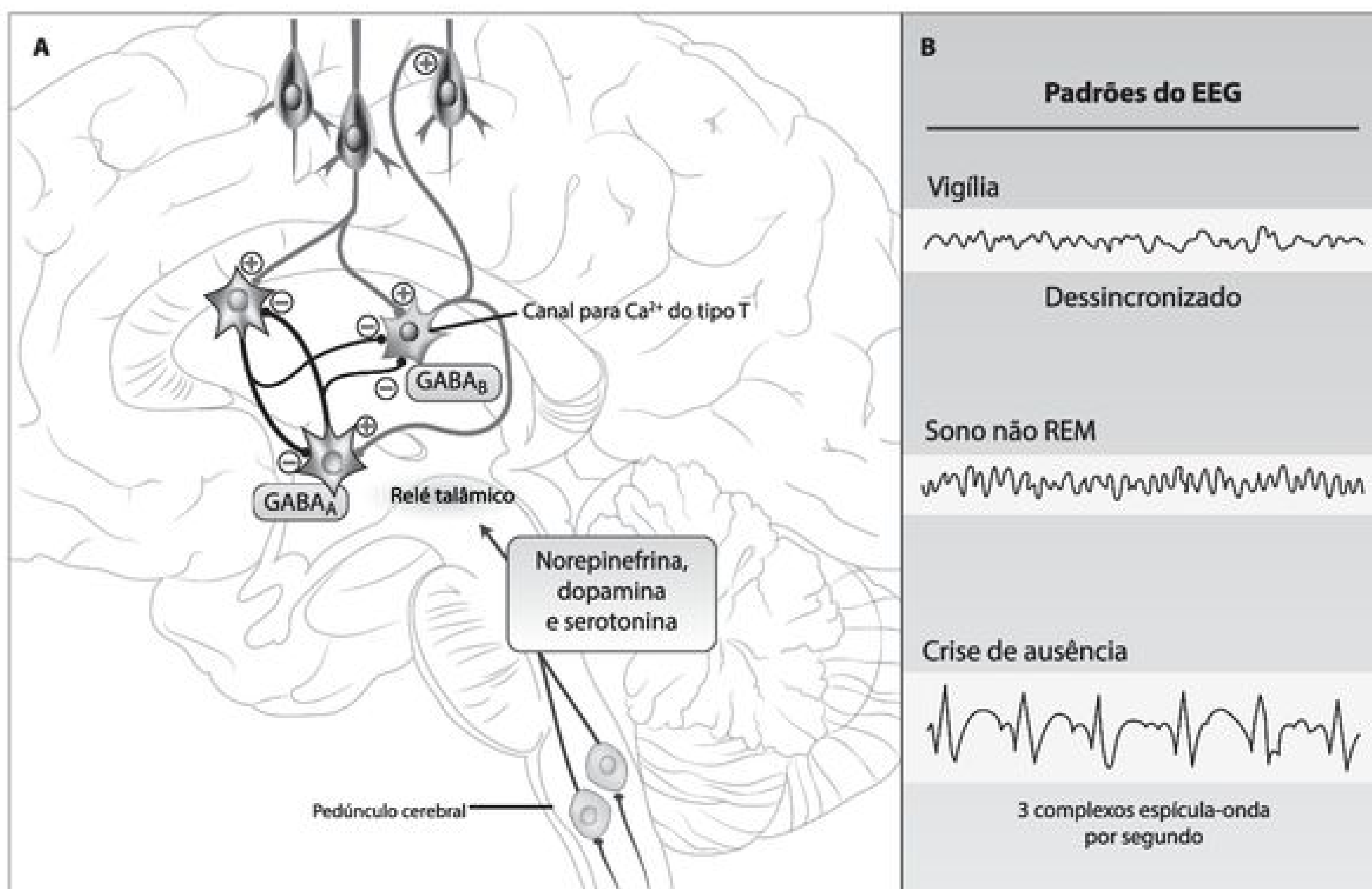


Figura 1. A: circuitária tálamo-cortical normal; B: padrões eletroencefalográficos na vigília, sono não REM e crise de ausência.
Fonte: Chang e Lowenstein, 2003.

Crises tônicas

Ocorre perda de consciência com hipertonia global, geralmente associada à supraversão ocular. São mais comuns em sono e, quando de menor intensidade, podem ser sutis, com a hipertonia não perceptível, apenas abertura ocular e supraversão dos olhos. Ocorrem quase exclusivamente em pacientes com comprometimento neurológico ou síndromes epilépticas. O EEG também é generalizado, e o padrão mais frequente é o de atividade rápida generalizada.

Crises clônicas

Ocorrem contrações clônicas ritmadas de toda musculatura e perda de consciência, além de manifestações autonômicas.

Crises atônicas

Perda súbita do tônus, geralmente levando a queda se o paciente estiver em pé. Ocorrem quase exclusivamente em pacientes com comprometimento neurológico ou síndromes epilépticas graves.

EPIDEMIOLOGIA

A epilepsia apresenta prevalência considerável de 0,5 a 1%, o que corresponde a cerca de 3,5 milhões de pessoas no Brasil (estimativa da OMS: 1% da população). Costuma ocorrer em fase de vida precoce e produtiva, sendo condição recorrente e/ou crônica, socialmente incapacitante e socialmente estigmatizante. Apresenta consequências clínica e psiquiátrica significativas e afeta a qualidade de vida do paciente e de sua família.

Os pacientes com epilepsia apresentam 7% de transtornos psicóticos, 50% de transtornos depressivos e taxa de suicídio ao redor de 5%. A incidência é maior nos idosos, sendo a etiologia principalmente vascular.

As crises parciais complexas são as mais comuns, seguidas das tônico-clônicas e da parcial simples. Ao se analisar os tipos de crise conforme a idade, observa-se que variam um pouco: nas crianças menores de 15 anos, parcial complexa, tônico-clônica e ausência; nos adultos de 35 a 64 anos, parcial complexa, tônico-clônica e parcial simples.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Em relação à etiologia da crise epiléptica, pode ser classificada em primária, de causa desconhecida (idiopática) ou secundária ou sintomática – decorrente de doença cerebrovascular, encefalite, tumores, trauma, infecções, doença neurodegenerativa, etc. Vale ressaltar que, no idoso, as crises epilépticas são causadas, principalmente, por doenças cerebrovasculares (isquemia).

As crises epilépticas (que não configuram o *status* de epilepsia se for evento isolado) podem ser decorrentes de anemia, hipoglicemia, intoxicação, eclâmpsia, abstinência de álcool e/ou sedativos, uso excessivo de álcool, cocaína, etc.

Possíveis mecanismos da epileptogênese crônica

Para compreender a fisiopatologia das crises, é necessário retomar alguns conceitos de neurofisiologia: a excitabilidade neuronal depende de propriedades intrínsecas da membrana, na qual existem canais, trocadores, cotransportadores e ATPases responsáveis por manter a célula polarizada e disparar potenciais de ação. A despolarização da célula, no contexto do potencial de ação, depende do influxo de Na^+ e Ca^{2+}. Durante a repolarização, ocorrem efluxo de K^+ e influxo de Cl^-. Quando o impulso nervoso chega à terminação nervosa, ocorre um influxo de Ca^{2+}, que possibilitará a liberação de vesículas contendo neurotransmissores na fenda sináptica. Parte dos neurotransmissores liga-se aos receptores do neurônio pós-sináptico (alterando, direta ou indiretamente, o estado de abertura de seus canais), enquanto o restante será recaptado ou degradado por enzimas da fenda.

Dentre os sistemas de neurotransmissão, destacam-se o GABA, que possui função inibitória, e o glutamato, que tem função excitatória.

As descargas excessivas, caracterizando as crises epiléticas, decorrem de um estado de hiperexcitabilidade, que pode ser causado por diminuição da inibição do sistema GABAérgico, ativação de receptores de glutamato do tipo NMDA ou ativação de canais para Na^+ e Ca^{2+}.

O modelo de abrasamento (*kindling*) diz que estímulos repetidos abaixo do limiar convulsivo resultam em descargas elétricas espontâneas, que podem ocasionar crises epilépticas.

Outra explicação são as canalopatias decorrentes de mutações genéticas. Há várias mutações descritas, sendo que algumas, as principais, envolvem o canal

para sódio voltagem-dependente ou o de potássio, alterando o tempo ou a frequência de abertura. Entendendo isso, fica fácil compreender o mecanismo de ação das drogas anticonvulsivantes.

Fatores que modificam a excitabilidade neuronal

Podem ser divididos em fatores neuronais intrínsecos ou extrínsecos. Em relação aos intrínsecos, é preciso considerar número e distribuição dos canais iônicos, modificação bioquímica dos receptores, ativação de sistemas de segundos mensageiros e modulação da expressão gênica. Já em relação aos extrínsecos, devem-se considerar alterações na concentração iônica extracelular, remodelagem da localização ou configuração da sinapse pelo estímulo aferente e modulação do metabolismo de neurotransmissores ou de captação pelas células da glia.

Mecanismos celulares de geração das crises

Os mecanismos envolvidos na geração das crises são simples:

- Aumento da excitação:
  - Aumento do influxo de Na^+ e Ca^{2+}.
  - Neurotransmissores envolvidos: glutamato e aspartato (excitatórios).
- Diminuição da inibição:
  - Redução do influxo de Cl^- ou efluxo de K^+.
  - Neurotransmissor envolvido: GABA.

FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Os fármacos anticonvulsivantes ou drogas antiepilépticas (DAE) são utilizados para tratar epilepsia e distúrbios convulsivos não epilépticos. Reduzem a frequência e/ou a gravidade das crises em indivíduos com epilepsia, tratando sintomas, e não a patologia subjacente. O tratamento tem os seguintes objetivos: controlar as crises, melhorar a qualidade de vida e causar os mínimos efeitos adversos possíveis.

Os mecanismos gerais são simples: aumento da atividade sináptica inibitória – potencialização da ação do GABA, controle da excitabilidade da membrana neuronal e da permeabilidade iônica; inibição da função dos canais para sódio e cálcio; diminuição da atividade sináptica excitatória – inibição da liberação de glutamato e bloqueio dos receptores glutamatérgicos.

Os efeitos colaterais mais comuns entre as várias drogas são: náusea e vômitos, *rash* cutâneo, ataxia, sedação, hiponatremia, osteoporose, perda ou ganho de peso e teratogenicidade. Para cada fármaco, serão expostos os efeitos colaterais próprios. Embora o efeito teratogênico seja importante, a maior parte dos filhos das mulheres expostas a DAE é normal. Como algumas drogas são indutoras enzimáticas (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína e fenobarbital), devem-se levar em conta interações medicamentosas, principalmente com contraceptivos orais que são metabolizados pela CYP3A4 podendo levar à gravidez indesejada (ou seja, deve-se aumentar a dose dos contraceptivos orais). O valproato, ao contrário, é um inibidor enzimático.

Aumento da atividade inibitória

Mecanismo geral: potenciação da ação do GABA. Podem fazer isso por:

- modulação do complexo receptor de GABA – benzodiazepínicos e barbitúricos;
- inibição da recaptação do GABA – tiagabina;
- inibição da biotransformação do GABA (enzima GABA transaminase) – vigabatrina.

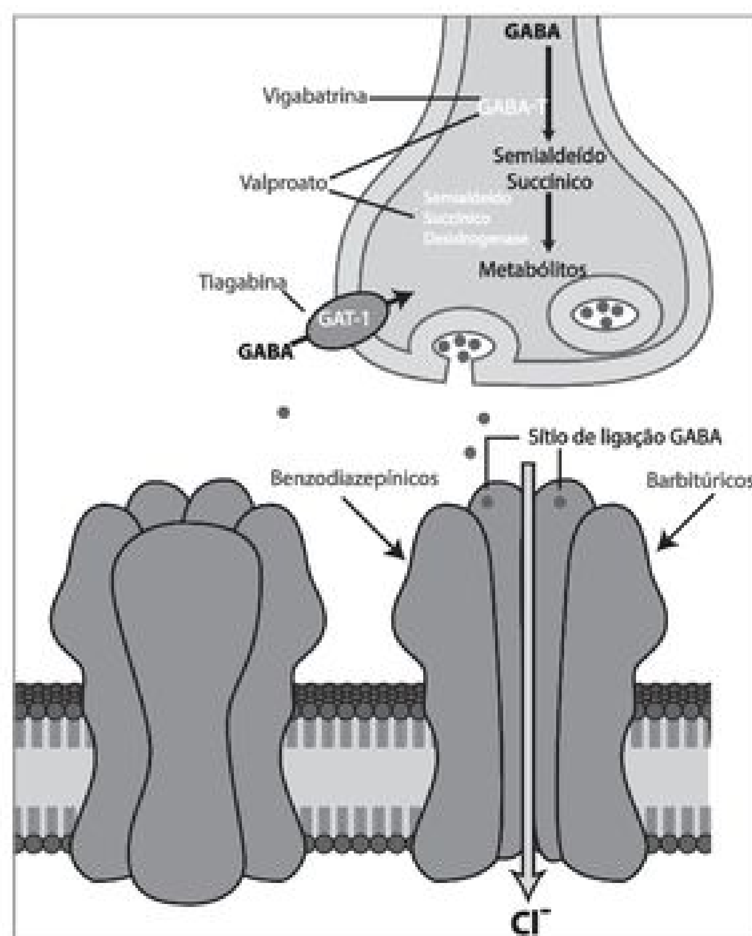


Figura 2. Fármacos que aumentam a atividade inibitória.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Benzodiazepínicos

Principais drogas: clonazepam, clobazam e diazepam. Potencializam a ação do GABA ao aumentarem a frequência de abertura do canal para Cl^-. A Figura 2 mostra que o local de ação é no receptor GABA, porém não é um agonista GABAérgico. Podem ser utilizados para todos os tipos de crise epiléptica, com destaque ao diazepam EV.

Efeitos colaterais: sedação e prejuízo de memória. A abstinência pode desencadear convulsão.

Importante: o flumazenil é um antagonista benzodiazepínico útil no tratamento de superdosagem de benzodiazepínicos (BZD).

Barbitúricos (fenobarbital)

Dentre os barbitúricos, destaca-se o fenobarbital, que pode ser utilizado em todos os tipos de crise, exceto nas de ausência. Ele é utilizado nas convulsões febris, particularmente em crianças com alto risco de desenvolver epilepsia. Potencializa a ação do GABA: aumenta o tempo de abertura dos canais para Cl^-.

O fenobarbital é preferível ao pentobarbital, porque inibe as convulsões em doses que causam o mínimo de sedação, ao contrário do pentobarbital, que inibe os canais para cálcio com mais potência do que o fenobarbital. O efeito máximo do fenobarbital em aumentar as respostas GABAérgicas é de somente 40% daquela do pentobarbital.

Efeitos colaterais: sedação, erupções cutâneas, nistagmo, ataxia e depressão. Além disso, ocorrem tolerância (com o tempo, é necessário aumentar a dose em virtude da indução de autometabolização) e indução enzimática do complexo P-450. Tem como vantagens: elevada biodisponibilidade (90%), lenta absorção, ligação proteica de 45% e meia-vida longa (40 a 120 horas).

Tiagabina

Mecanismo geral: inibição da recaptura de GABA. É coadjuvante no tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária. Efeitos colaterais: tontura, sonolência e tremores.

Vigabatrina

Mecanismo geral: inibição irreversível da GABA transaminase, ou seja, diminui a metabolização do GABA. Uso clínico: pacientes que não respondem às drogas convencionais.

Efeitos colaterais: sonolência, ganho de peso, ataxia, diplopia, vertigens, alterações comportamentais e do humor; lesão de retina com diminuição do campo visual.

Gabapentina

Mecanismo: análogo GABA e inibição de canais para cálcio. Indicação: terapia adjuvante de pacientes adultos com crises parciais refratárias.

Efeitos colaterais: sonolência, tontura, ataxia e ganho de peso. Em alguns pacientes, pode ocorrer exacerbação da crise epiléptica.

Diminuição da função dos canais para sódio

Os fármacos que agem nos canais para sódio (Figura 3) inibem a condutância de sódio, levando à diminuição da excitabilidade celular (prolongam o período refratário do estado inativo) e à propagação axonal de impulsos nervosos. Os principais fármacos são: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina e valproato.

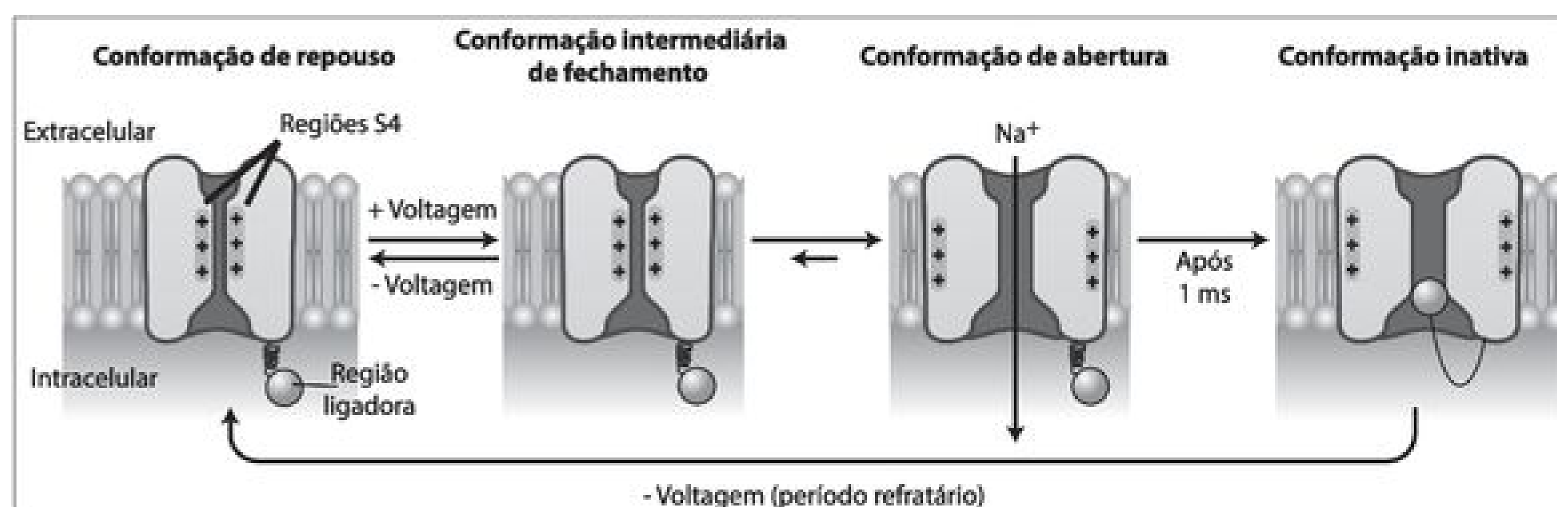


Figura 3. Canal para sódio voltagem-dependente.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Fenitoína

A fenitoína diminui a velocidade de recuperação dos canais para Na^+ voltagem-dependentes do estado inativado. Principais usos terapêuticos: crises tônico-clônicas generalizadas e crises parciais complexas – não é eficaz em crises de ausência.

Efeitos colaterais: confusão, falta de coordenação dos movimentos motores (ataxia), nistagmo, hipertrofia gengival (20 a 40%), hirsutismo, reações de hipersensibilidade, anemia megaloblástica (revertida com ácido fólico), malformação fetal (fenda palatina – metabólito epóxido) e interações medicamentosas.

Sua farmacocinética é interessante: é uma das poucas drogas que apresentam cinética de saturação (ordem zero) (Figura 4). Dessa forma, é necessário maior acompanhamento da concentração plasmática.

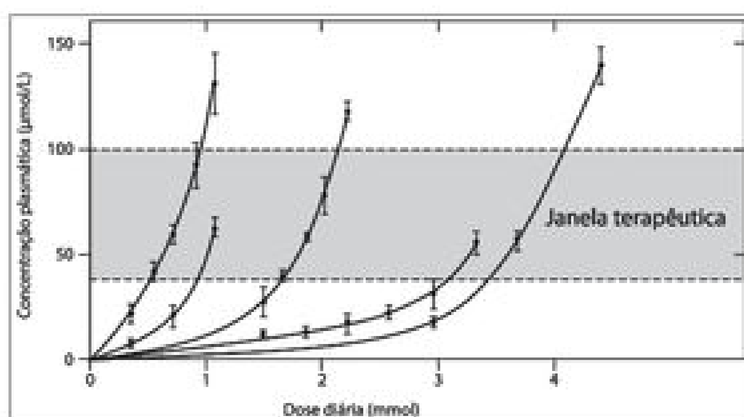


Figura 4. Farmacocinética da fenitoína.
Fonte: Rang et al., 2012.

Carbamazepina

Mecanismo geral: bloqueio de canais para sódio voltagem-dependentes e aumento da neurotransmissão GABAérgica. É eficaz no tratamento das crises tônico-clônicas generalizadas e particularmente efetiva nas crises parciais complexas (droga de primeira escolha); não atua nas crises de ausência. Outros usos: nevralgia do trigêmio, transtornos psiquiátricos.

Efeitos colaterais: sedação, turvação visual, tontura, ganho de peso, ataxia, diplopia, tremor, náusea, retenção de água, síndrome de Stevens-Johnson e indução enzimática: CYP2C, 3A e UDP-glucoronosiltransferase.

Vantagens: distúrbios cognitivos menos importantes se comparada a outras DAE. Desvantagens: autoindução enzimática, efeitos colaterais diversos e eventual piora das crises de ausência.

Oxcarbazepina

Pró-droga da carbamazepina. Mecanismo geral: inibição da recaptura de GABA. Apresenta menos efeitos colaterais e não prova indução enzimática: menor interação medicamentosa. Reações cutâneas menos frequentes.

Valproato

Mecanismo geral: aumento dos níveis de GABA, inibição fraca de duas enzimas que metabolizam o GABA (GABA transaminase e succinilsemialdeído desidrogenase), aumento da inativação dos canais para sódio, aumento da inativação dos canais para cálcio do tipo transiente (Figura 5). Ou seja, interfere com a neurotransmissão excitatória e inibitória. Pode ser utilizado para todos os tipos de crises, incluindo as de ausência.

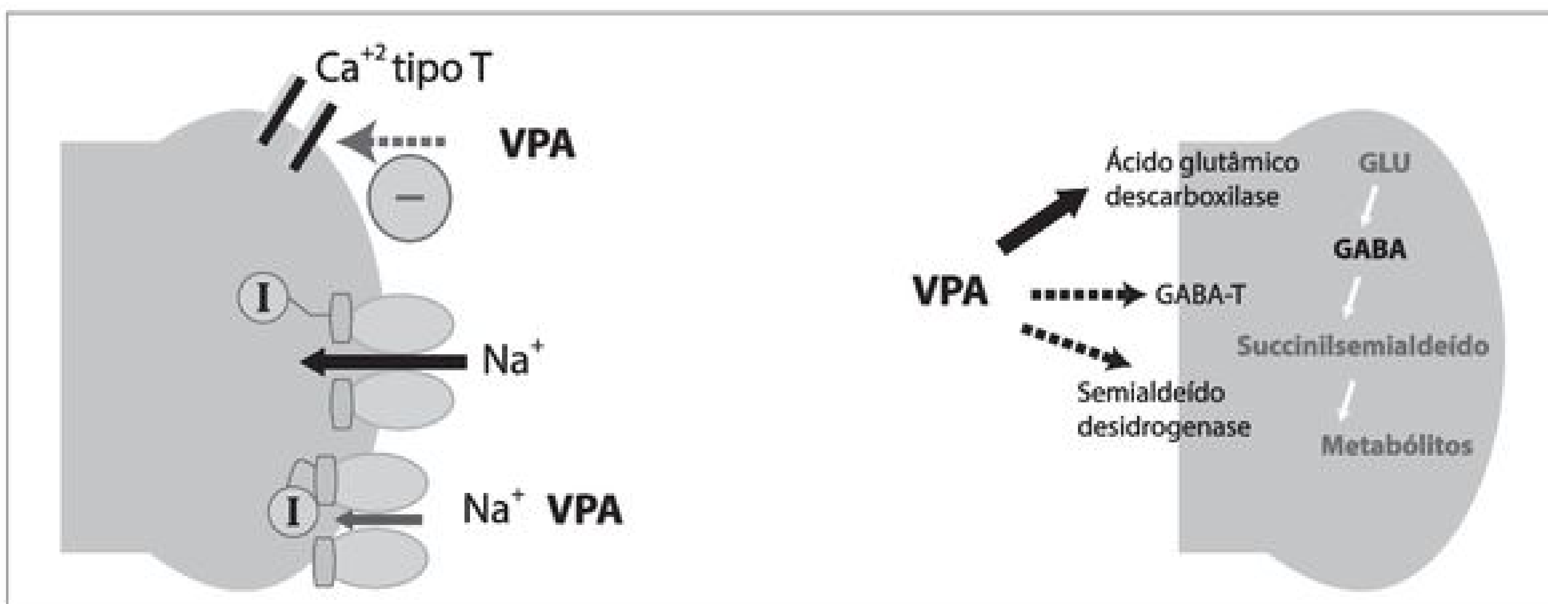


Figura 5. Mecanismo de ação do valproato.
Fonte: Clarice Gorestein (ICB-USP), 2013 – BMF0220.
VPA: valproato; GLU: glutamato.

Efeitos colaterais: náuseas, sedação, elevação das transaminases hepáticas, tremor, alopecia, ganho de peso, trombocitopenia (idosos), teratogenicidade, neutropenia, coagulopatias, redução da função plaquetária, hepatite (fatal), amenorreia, hipotireoidismo e hipocortisolemia.

Diminuição da função dos canais para cálcio (tipo T)

Alguns fármacos inibem a corrente T envolvida nas crises de ausência. São eles: valproato e etossuximida.

Etossuximida

Eficaz em crises de ausência, pode exacerbar a tônico-clônica. Mecanismo geral: bloqueio do canal para cálcio tipo T (Figura 6).

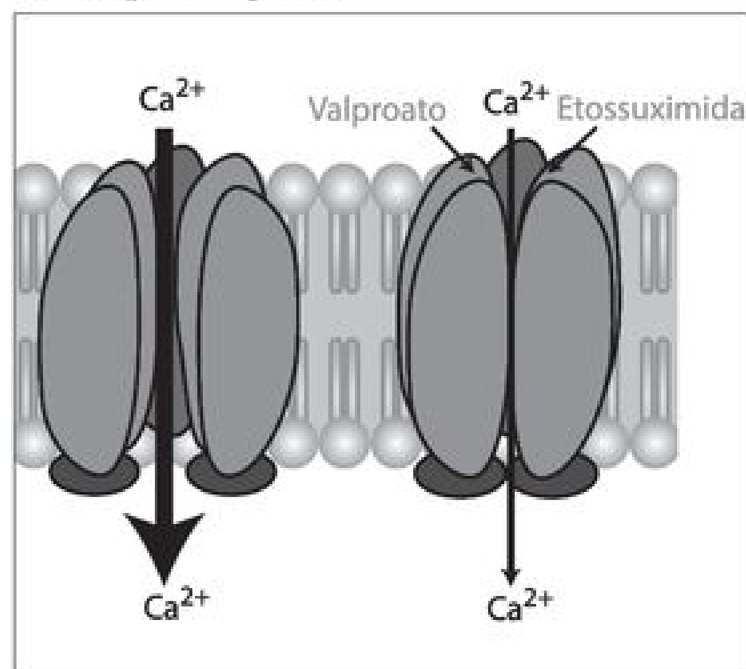


Figura 6. **Mecanismo de ação de etossuximida.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

Efeitos colaterais: principalmente náuseas e anorexia, inquietação e ansiedade. Em níveis tóxicos, sintomas tipo Parkinson e fotofobia.

Diminuição da atividade excitatória

Além das drogas já citadas (etossuximida, valproato, carbamazepina e fenitoína), a lamotrigina e o topiramato, que inibem a liberação de glutamato (Figura 7), também podem ser mencionados. Nota: também reduzem a condutância para sódio por ação no canal para sódio.

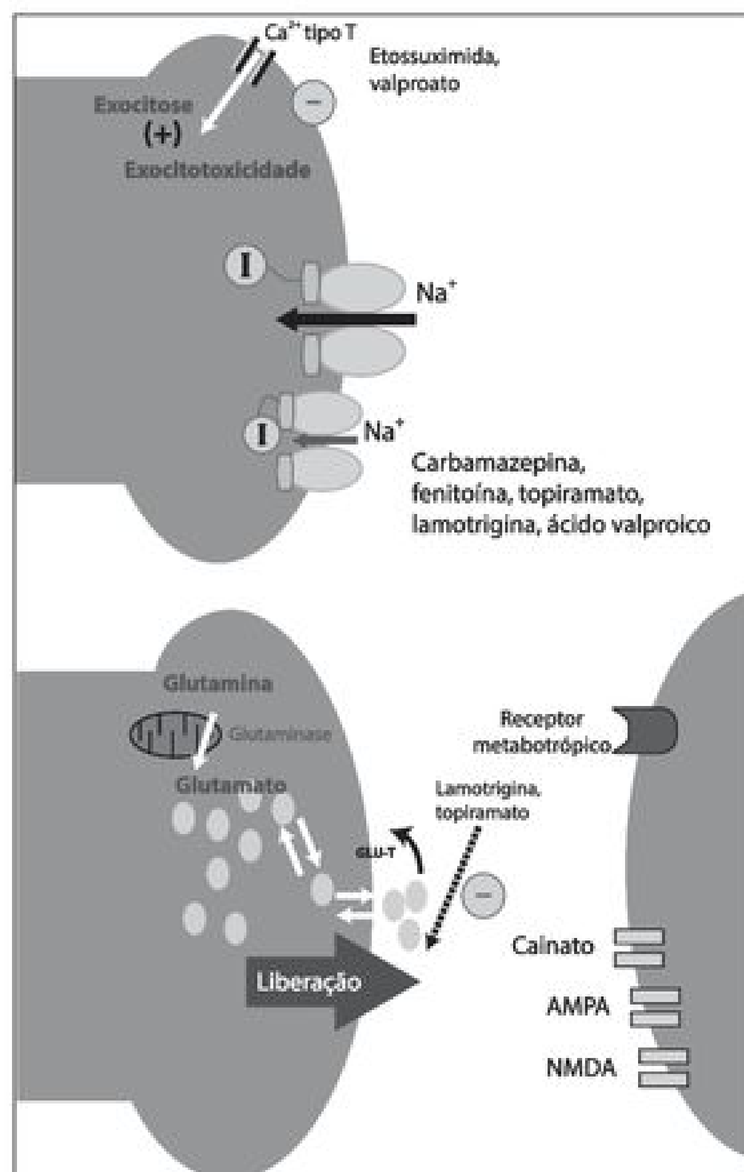


Figura 7. **Mecanismo de ação da lamotrigina e do topiramato.**
Fonte: Clarice Gorestein (ICB-USP), 2013 – BMF0220.

Lamotrigina

A lamotrigina é coadjuvante no tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária. É eficaz na síndrome de Lennox-Gastaut (encefalopatia epiléptica da infância) e crises mioclônicas e tônico-clônicas.

Efeitos colaterais: sonolência, fadiga e perda de peso.

Topiramato

O topiramato é um fármaco semelhante à fenitoína, mas parece produzir menos efeitos colaterais. Age em receptores de GABA subtipo A e inibe a anidrase carbônica. Atua em várias formas de epilepsia. Deve ser administrado com ingesta hídrica importante.

Efeitos colaterais: tontura, cefaleia, sonolência, diplopia, náusea, parestesias, dermatite grave e nefrolitíase.

Escolha dos fármacos

É necessário considerar o tipo de epilepsia, o fármaco em questão (características farmacocinéticas e farmacodinâmicas) e o paciente (idade, sexo e condições socioeconômicas).

De forma simplória, com carbamazepina e valproato, é possível tratar as principais crises epilépticas. As Tabelas 1, 2 e 3 e a Figura 8 resumem todo o exposto até agora.

Tabela 1. **Classificação das crises epilépticas**

Tipo de convulsão	Apresentação	Drogas anticonvulsivantes convencionais	Drogas anticonvulsivantes recém-desenvolvidas
Crises parciais			
Parcial simples	Diversas manifestações determinadas pelas regiões corticais ativadas na crise (p.ex.: ativação do córtex motor representando o polegar esquerdo resultará em movimento do polegar durante a crise, e a ativação do córtex somatossensorial do mesmo dedo resultará em parestesia do polegar), durando entre 20 e 60 segundos. Um ponto crucial é a manutenção da consciência pelo indivíduo.	Carbamazepina, fenitoína, valproato	Gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, rufinamida, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parcial complexa	Perda da consciência com duração entre 30 segundos e 2 minutos, muitas vezes associada a movimentos involuntários aleatórios, como tremor da mão ou de lábios.		
Parcial com generalização tônico-clônica secundária	Crises parciais simples ou complexas evoluem para tônico-clônicas com perda da consciência e contração sustentada dos músculos pelo corpo (fase tônica) seguido por períodos alternados de contração e relaxamento dos músculos (fase clônica), durando tipicamente de 1 a 2 minutos.	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato	
Crises generalizadas			
Crise de ausência	Início abrupto de um período de perda de consciência associado com olhar fixo e cessar das atividades realizadas até o momento da crise, geralmente durando menos que 30 segundos.	Etossuximida, valproato, clonazepam	Lamotrigina
Crise mioclônica	Uma contração muscular curta (talvez de 1 segundo), que pode estar restrita a uma extremidade ou ser generalizada.	Valproato, clonazepam	Levetiracetam
Crise tônico-clônica	Descrito acima na tabela, na parte de crise parcial com generalização tônico-clônica, mas, neste caso, a crise não vem precedida de uma parcial.	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato	Lamotrigina, levetiracepam, topiramato

Fonte: Goodman et al., 1996.

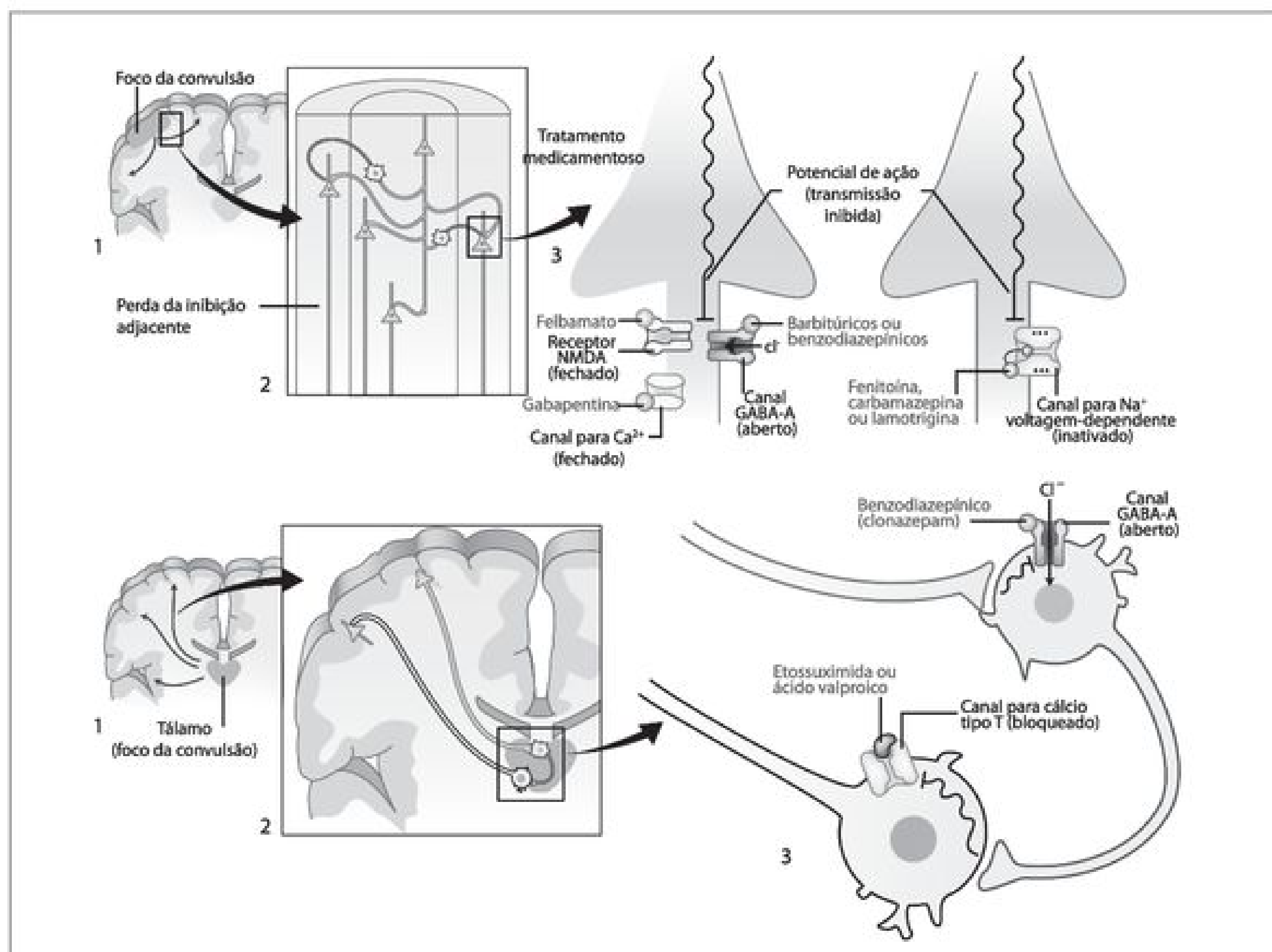


Figura 8. **Local de ação dos anticonvulsivantes.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Outro ponto importante é a mono ou politerapia. A monoterapia resolve a maioria dos pacientes epilépticos (70 a 80%), apresenta menos efeitos colaterais, menos interações medicamentosas, melhor adesão ao tratamento, menor custo e manejo mais fácil. Já a politerapia apresenta melhor controle quando a monoterapia falha (20%) e potencial para efeitos aditivos ou sinergísticos.

A liberação da droga controlada é preferível em relação à de liberação rápida por causa da absorção mais lenta e duradoura, que leva a melhor manutenção da concentração plasmática, com minimização dos efeitos adversos e diminuição da frequência de administração, além de menor risco por omissão de doses por esquecimento e maior adesão ao tratamento.

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

O transtorno afetivo bipolar é caracterizado por episódios recorrentes de depressão e mania. Apresenta prevalência de 0,5 a 0,8%, e há elevado risco de suicídio quando não tratado. O tratamento é feito com estabilizadores do humor, com destaque ao lítio. No entanto, atualmente, têm sido usados anticonvulsivantes (valproato, carbamazepina, lamotrigina, topiramato e gabapentina), além de antipsicóticos (clássicos – haloperidol; atípicos – clozapina e olanzapina).

O lítio, muitas vezes, é insuficiente para manter o paciente eutímico e requer o uso de outras medicações. O mecanismo de ação do lítio é controverso, mas sabe-se que ele inibe a degradação de IP3 a inositol.

Tabela 2. Mecanismos propostos para a ação das drogas anticonvulsivantes

Alvo molecular e ação	Drogas	Consequências da ação
Moduladores de canais de Na^+ que:		
amplificam a inativação rápida	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TPM, VPA	Bloqueio da propagação do potencial de ação Estabilização das membranas neuronais ↓ Liberação de neurotransmissores, disparos focais e propagação da crise
amplificam a inativação lenta	LCM	↑ Adaptação aos picos de frequência ↓ Pulsos de potenciais de ação, disparos focais e propagação da crise Estabilização dos potenciais de membrana
Bloqueadores de canal de Ca^{2+}	ESM, VPA, LTG	↓ Liberação de neurotransmissores (tipos N e P) ↓ Despolarização lenta (tipo T) e complexo espícula-onda
Ligantes $\alpha 2\delta$	GBP, PGB	Modulam a liberação de neurotransmissores
Moduladores alostéricos dos receptores $GABA_A$	BZD, PB, FBM, TPM, CBZ, OxCBZ	↑ Hiperpolarização da membrana e limiar para convulsão ↓ Disparos focais BZD – atenuam as descargas de pico de onda PB, CBZ, OxCBZ – agravam os complexos espícula-onda
Inibidores de recaptação de GABA/ inibidores da GABA transaminase	TGB, VGB	↑ Nível extrassináptico de GABA e hiperpolarização de membrana ↓ Disparos focais Agravam os complexos espícula-onda
Antagonistas do receptor NMDA	FBM	↓ Neurotransmissão excitatória lenta ↓ Toxicidade de aminoácidos excitatórios Retardam a gênese da crise epiléptica
Antagonistas do receptor AMPA/ cainato	PB, TPM	↓ Transmissão excitatória rápida e disparos focais
Amplificadores da atividade do canal de HCN	LTG	Tampona grandes estímulos hiperpolarizantes e despolarizantes Suprime potenciais de ação iniciados por estimulação dendrítica
Ligante à proteína SV2A	LEV	Desconhecido, talvez por diminuição da liberação de neurotransmissores
Inibidores da anidrase carbônica cerebral	ACZ, TPM, ZNS	↑ Correntes mediadas por HCN ↓ Correntes mediadas por NMDA ↑ Inibição mediada por GABA

ACZ: acetazolamida; BZD: benzodiazepínicos; CBZ: carbamazepina; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LCM: lacosamida; LTG: lamotrigina; OxCBZ: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tabela 3. Efeitos colaterais dos principais anticonvulsivantes

Fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais significativos
Benzodiazepínicos	Potencialização da ação GABA	Vertigens, ataxia, diplopia, sonolência, agressividade, sintomas de abstinência, leucopenia, aumento de peso
Carbamazepina	Bloqueio de canal para sódio	Sonolência, ataxia, diplopia, nistagmo, alterações do comportamento, hiponatremia, hipersalivação, hipersecreção brônquica, *rash* cutâneo, leucopenia, trombocitopenia, anemias, perturbação da condução cardíaca, síndrome de Stevens-Johnson
Etossuximida	Bloqueio de canal para cálcio tipo T	Soluços, vômitos, sonolência, perda de peso, cefaleia, leucopenia, epigastralgia, *rash*, síndrome de Stevens-Johnson
Fenitoína	Bloqueio de canal para sódio	Nistagmo, tremor, ataxia, diplopia, hiperplasia gengival, hirsutismo, anemia megaloblástica, anemia aplástica, polineuropatia, insônia
Fenobarbital	Potencialização da ação GABA	Sonolência, irritabilidade, ataxia, nistagmo, anemia megaloblástica, periartrite escapuloumeral, doença de Dupuytren, redução de libido
Gabapentina	Análogo a GABA e bloqueio de canais para cálcio	Sonolência, tontura, ataxia, tremor, diplopia, náuseas, vômitos, rinite
Lamotrigina	Vários (ver texto)	Atasia, astenia, diplopia, náuseas, tonturas, sonolência, insônia, depressão, psicose, tremor, *rash* (por vezes, Stevens-Johnson), discrasia sanguínea
Tiagabina	Inibe recaptação GABA	Tonturas, cansaço, nervosismo, tremor, ataxia, depressão
Topiramato	Vários (ver texto)	Tonturas, ataxia, cefaleias, parestesias, tremor, sonolência, alterações cognitivas, agitação, confusão, amnésia, depressão, náusea, diarreia, diplopia, perda de peso
Valproato	Vários (ver texto)	Tremor, sonolência, alopecia, trombocitopenia, gastralgia, aumento de peso, hepatite, pancreatite, discrasias sanguíneas, alterações menstruais, algum risco de malformações fetais, síndrome de Stevens-Johnson
Vigabatrina	Ligação irreversível a GABA-T	Sonolência, tonturas, diplopia, ataxia, alterações do humor, aumento de peso, diarreia, psicose, constrição grave dos campos visuais (obriga a campimetria computadorizada periódica)

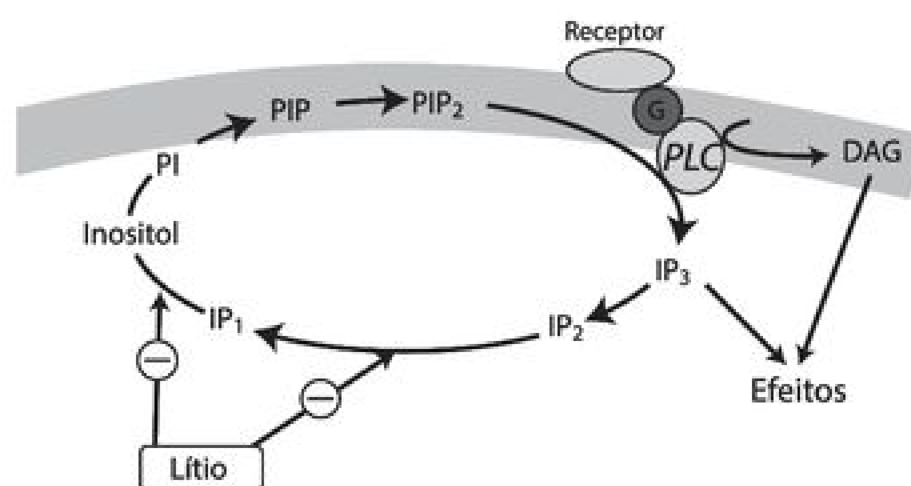


Figura 9. Mecanismo de ação do lítio.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Seus efeitos colaterais são amplos: vômitos, diarreia, tremor, ataxia, coma, convulsões, dor abdominal, sedação, confusão mental, hiper-reflexia, disartria, arritmia cardíaca, hipotensão, albuminúria, poliúria, polidipsia (diabete insípido), ganho de peso, reações dermatológicas (erupções acneiformes). Dessa forma, a concentração plasmática de lítio (litemia) deve ser monitorada constantemente.

BIBLIOGRAFIA

1. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. N Engl J Med 2003; 349:1257-66.
2. Forlenza O, Miguel EC (eds.). Compêndio de clínica psiquiátrica. Barueri: Manole, 2012.
3. French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. N Engl J Med 2008; 359:166-76.
4. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
5. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
6. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

15

ANTIDEPRESSIVOS

"A felicidade não vem em cápsulas."
(Mariana M. Komatsu, turma 99 da FMUSP)

INTRODUÇÃO

Os transtornos afetivos podem ser divididos em unipolares depressivos (depressão maior, distimia, depressão puerperal, depressão sazonal e não especificados) e em bipolares. Todos apresentam episódios de tristeza na vida, porém, indivíduos depressivos, ou com tendência à depressão, ficam por mais tempo nesse estado de humor deprimido. O luto ou outros traumas emocionais também causam humor deprimido, mas, naturalmente, as pessoas tendem a sair desse estado. Dessa forma, a depressão seria um longo período com o humor no polo da tristeza. Ao contrário, o transtorno bipolar apresenta episódios depressivos com ao menos um episódio de mania ou apenas dois episódios de mania, sem depressão. A Figura 1 ilustra esses conceitos.

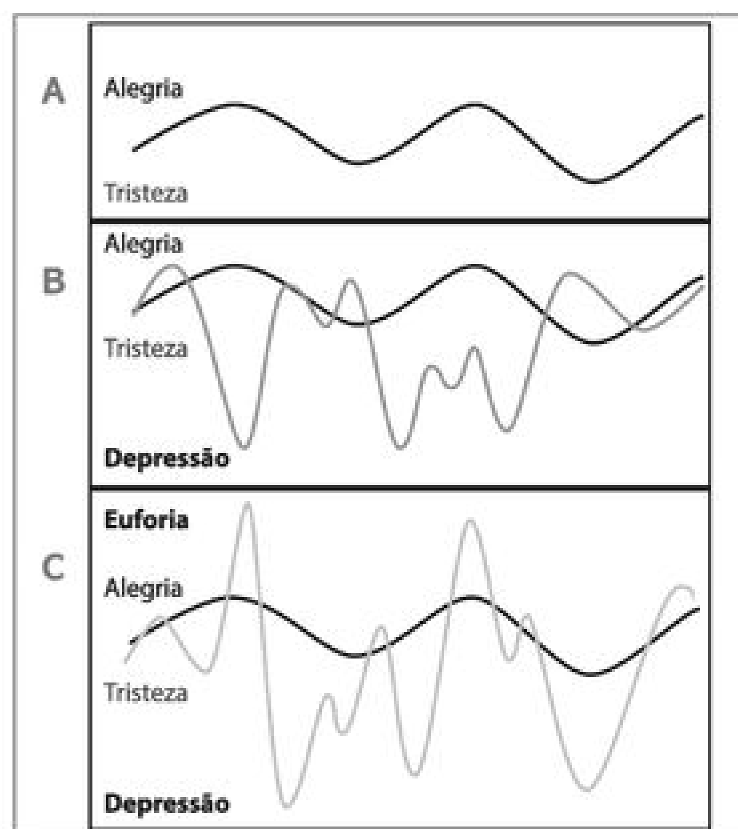


Figura 1. Representação do humor ao longo da vida. A: Humor eutímico; B: Comparação entre eutimia e depressão; C: comparação entre transtorno bipolar e eutimia.
Fonte: Silvana Chiavegatto (ICB-USP), 2013 – BMF0220.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), o diagnóstico de depressão maior pode ser feito da seguinte forma:

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante 2 semanas e representam uma mudança no funcionamento anterior; pelo menos, um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer:
   1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo ou observações por outros. Em crianças e adolescentes pode ser humor irritável.
   2. Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias.
   3. Perda ou ganho significativo de peso.
   4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
   5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.
   6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
   7. Sensação de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.
   8. Capacidade diminuída para pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias.
   9. Pensamentos recorrentes sobre morte, ideação suicida recorrente sem plano específico ou uma tentativa de suicídio ou um plano específico para cometê-lo.

B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um episódio misto.
C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
D. Os sintomas não são decorrentes de efeitos fisiológicos de uma substância ou condição médica.
E. Os sintomas não são mais bem explicados por luto, persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado comprometimento funcional, preocupação mórbida com inutilidade, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

A depressão pode ser considerada uma síndrome crônica e de elevada prevalência ao longo da vida (até 20% da população) e está entre as dez maiores causas de morbidade e mortalidade. Prevê-se que, em 2030, seja a primeira causa ou esteja empatada com doenças cardiovasculares.

Acredita-se que a genética explique 40 a 50% da fisiopatologia da doença, pois familiares próximos com depressão aumentam a chance de uma pessoa desenvolver a doença. Além disso, há importante participação hormonal, visto que a prevalência no sexo feminino é o dobro da prevalência no sexo masculino, provavelmente em razão das alterações hormonais e do transtorno pré-menstrual. Outra evidência disso é a síndrome do ninho vazio, em que mães ficam deprimidas (muito mais do que os pais) quando os filhos saem de casa. Ainda, na mulher, há grande somatização na forma de cefaleia, artralgia e fibromialgia.

A doença, embora seja considerada crônica, dá-se em episódios de depressão (evidenciada na Figura 1) que duram de 6 a 7 meses, se não tratada. O não tratamento leva a episódios mais duradouros e maior frequência de episódios depressivos. Dessa forma, deve-se sempre tratar os episódios depressivos. Atualmente, os antidepressivos estão entre as drogas mais vendidas e prescritas, provavelmente em razão de: 1) mais opções de antidepressivos, perfis favoráveis de tolerabilidade (menos efeitos colaterais); e 2) maior conscientização da população sobre depressão/menos estigma com relação a buscar ajuda.

Em relação ao funcionamento cerebral, há diversos estudos que mostram hipoperfusão no córtex frontotemporal bilateralmente, mas não se sabe a razão ou se isso é causa ou consequência da depressão. Várias áreas são afetadas, principalmente aquelas com transmissão monoaminérgica: área tegmental ventral, núcleo *accumbens* (dopamina), amígdala, hipocampo, *locus coeruleus*, rafe (serotonina) e córtex frontral.

TRATAMENTOS

É preciso considerar tanto os tratamentos não medicamentosos como os medicamentosos.

Tratamentos não medicamentosos

Há vários tipos de tratamentos não medicamentosos e nenhum, *per se*, é eficaz totalmente. Podem ser citados: psicoterapia; terapia eletroconvulsivante (ECT) – faz-se aplicação de bloqueadores neuromusculares para o paciente não morder a língua ou se debater, e dura alguns segundos; estimulação magnética transcranial (TMS) – ímã potente reorganiza cargas iônicas neu-

ronais; estimulação do nervo vago (VNS) – colocação de marca-passo; e estimulação profunda do cérebro (DBS) – também usada no tratamento de Parkinson, tem a limitação de não se conhecer com exatidão a região neuroanatômica envolvida na depressão.

Tratamentos medicamentosos

Em 1950, houve descobertas ao acaso de drogas antidepressivas. O desenvolvimento de novos anti-histamínicos e sedativos fenotiazínicos estimulou a descoberta dos tricíclicos, que inibem a recaptura neuronal de monoaminas. Concomitantemente, o desenvolvimento de agentes antituberculosos (isoniazida) levou à descoberta dos inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Dessa forma, há uma facilitação da neurotransmissão monoaminérgica.

Em 1960, Schildkraut e Kety mostraram que na depressão havia redução da concentração de norepinefrina (NE); Lapin e Oxenkrug demonstraram que havia redução da serotonina (ou 5-hidroxi-triptamina [5-HT]) cerebral na depressão. Essas duas teorias contribuíram muito para a formulação da teoria monoaminérgica clássica da depressão, que consegue explicar o envolvimento das duas vias (NE e 5-HT), além do efeito promissor de IMAO ou inibidores de recaptação.

Há seis classes de antidepressivos, e todas são amplamente usadas:

- antidepressivos tricíclicos (ADT);
- inibidores da monoamina oxidase (IMAO);
- inibidores seletivos da recaptura de 5-HT (ISRS);
- inibidores da recaptação de NE (IRN);
- inibidores da recaptação de 5-HT e NE (IRSN);
- antidepressivos heterocíclicos (múltiplos mecanismos de ação).

Vale destacar que todos esses medicamentos são considerados "sujos", ou seja, apresentam vários efeitos colaterais, decorrentes da complexidade de interações entre os neurônios no sistema nervoso central (SNC). Além disso, deve-se considerar que o efeito dos medicamentos só surge a partir de 2 a 4 semanas, mas os efeitos colaterais não.

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os ADT inibem tanto a recaptação de 5-HT como a de NE. Os principais exemplos são: imipramina, clomipramina, desipramina, trimipramina; amitriptilina, nortriptilina e protriptilina. O mecanismo é o bloqueio da recaptação de aminas por meio da competição pelo transportador da membrana.

Outros efeitos, causas de efeitos colaterais possíveis, são:

- bloqueio de receptor muscarínico (M1): xerostomia, constipação, retenção urinária, dificuldade para acomodação da visão (visão borrada);
- bloqueio de receptores histamínicos (H1): sonolência, aumento de peso;
- bloqueio de receptores alfa1-adrenérgicos: hipotensão ortostática, taquicardia, tontura.

Os efeitos colaterais são: visão borrada, ganho de peso, taquicardia, sedação, constipação, retenção urinária, xerostomia, arritmias, náuseas e vômitos.

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

A monoamina oxidase (MAO) fica não apenas no neurônio pré-sináptico, mas também no fígado e no trato gastrointestinal (TGI), na crista mitocondrial. É responsável pela degradação de monoaminas. Especificamente, o subtipo A (MAOA) metaboliza NE e 5-HT, enquanto o subtipo B (MAOB) metaboliza a dopamina (DA). Podem-se dividir os IMAO em irreversíveis – efeito de 2 a 4 semanas, fenelzina e tranilcipromina; e reversíveis – efeito de 12 horas, moclobemida.

No tratamento crônico utilizando IMAO, há *down-regulation* de receptores beta-adrenérgicos e *down-regulation* de receptores 5-HT. Dessa maneira, deve-se reduzir de forma cautelosa a dose e não parar de forma aguda a administração da droga.

Efeitos colaterais: hipotensão postural, ganho de peso excessivo, efeitos anticolinérgicos (em menor grau que os ADT) – xerostomia, visão borrada, disfunção sexual, etc. Estimulação central excessiva pode produzir, tremores, excitação e insônia (efeito simpatomimético indireto).

Além desses cuidados, devem-se evitar medicações simpatomiméticas (de ação indireta) – p.ex., efedrina (descongestionantes nasais) e anfetamina –, assim como alguns alimentos, como queijos envelhecidos, arenque defumado, cerveja e vinhos, fígado, extrato de leveduras, embutidos e feijões de fava.

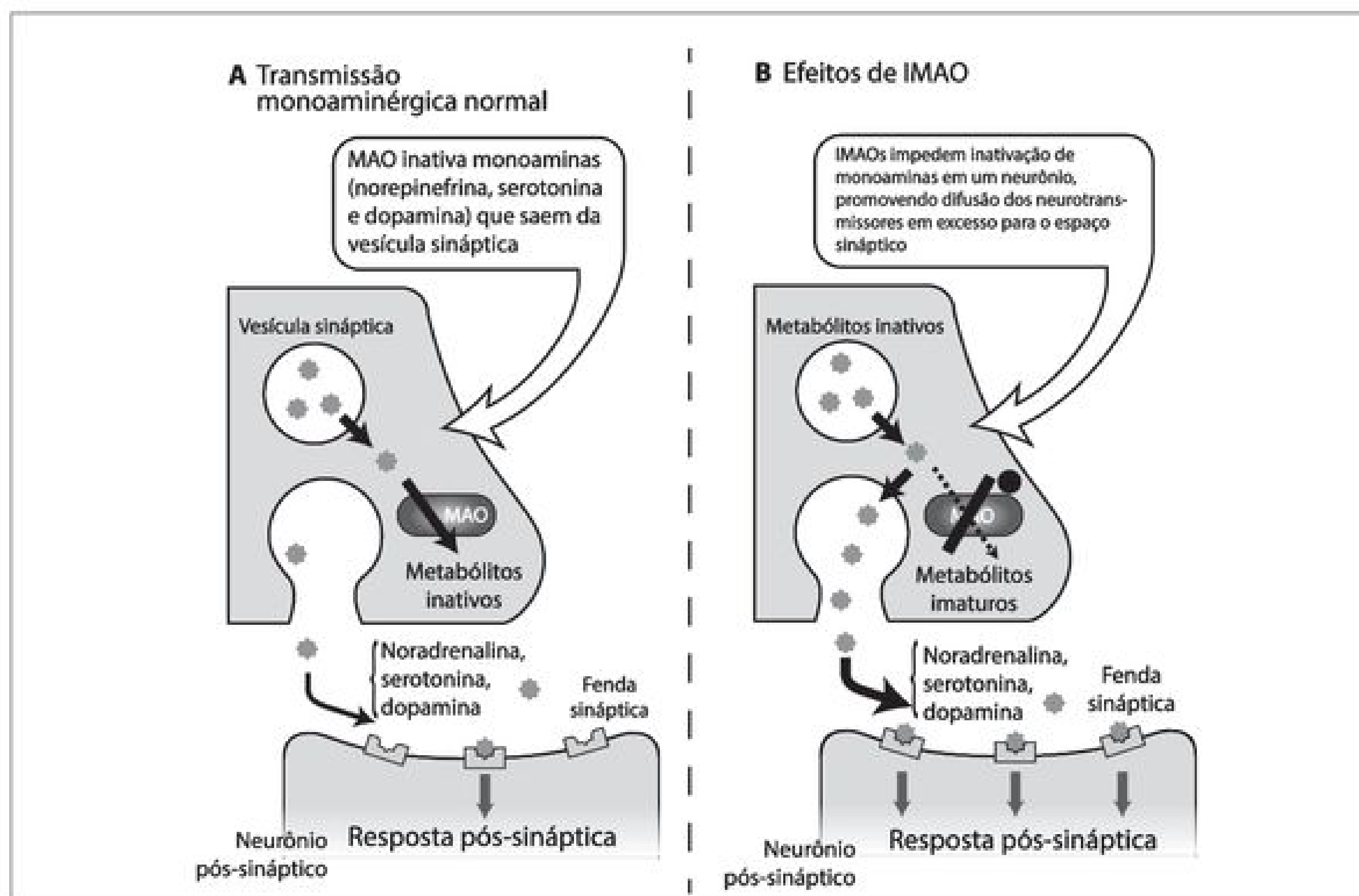


Figura 2. Efeito dos inibidores da MAO.
Fonte: Harvey, 2008.

Nota: a tiramina é uma amina metabolizada pela MAO no fígado e no TGI. No entanto, pacientes que tomam IMAO têm a tiramina absorvida no intestino, chegando à circulação e sendo captada por neurônios simpáticos, até as vesículas pela VMAT. Dessa forma, uma sobrecarga de tiramina pode levar a grande deslocamento de NE, o que causa crises hipertensivas. Está presente em alimentos fermentados, vinho tinto e queijos – "efeito queijo".

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Os principais exemplos são: fluoxetina (Prozac®), paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram e escitalopram. Na verdade, não são seletivos, mas relativos: bloqueiam recaptação de NE, DA, receptores 5-HT2, M1, apresentam ação em receptores sigma-opioides e inibem as CYP 2D6, 3A4 e 1A2.

Efeitos colaterais dos ISRS: disfunção sexual (30 a 40%) – paroxetina é utilizada no tratamento de ejaculação precoce –, ansiedade, nervosismo, insônia, cefaleia, tremor, sonolência, fadiga, tontura, erupção cutânea, prurido, problemas gastrointestinais, sudorese e xerostomia. Por inibir algumas CYP, deve-se tomar cuidado com interações medicamentosas. Um efeito colateral importante é a síndrome serotoninérgica (ou serotonérgica) decorrente da grande inibição na recaptação de 5-HT, que permanece por mais tempo na fenda sináptica. Os sinais e os sintomas são: hipertermia, agitação, tremor, hiper-reflexia profunda de tendões, clônus espontâneo ou induzido, rigidez muscular, midríase, mucosas secas, aumento dos ruídos hidroaéreos, rubor e diaforeses.

Inibidores da recaptação de norepinefrina (IRN)

Os principais exemplos são: reboxetina e atomoxetina. Relativamente, são menos utilizados.

Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)

Os principais exemplos são: venlafaxina e duloxetina. Embora apresentem mecanismo similar ao ADT, a estrutura química é diferente e foram sintetizados muito tempo depois, sendo encaixados em outra classe. São utilizados também para tratamento de dor neuropática (assim como os ADT).

Antidepressivos heterocíclicos ou atípicos

O mecanismo exato dessas drogas não é muito conhecido e, embora elas sejam as mais modernas, ainda assim apresentam efeitos colaterais (ou seja, são medicamentos sujos, como as demais drogas para depressão). Há três drogas principais dentro dessa classe:

- Bupropiona: inibe recaptação de DA e NE; é útil no tratamento de antitabagismo.
    - Nota: a droga vareniclina é utilizada no tratamento de antitabagismo e é agonista parcial de receptor nicotínico de acetilcolina.
- Trazodona: bloqueador de receptor 5-HT2 e do transportador de 5-HT. É útil porque causa sono e tem pouco efeito sobre a libido.
- Agomelatina: agonista do receptor MT1 e MT2 de melatonina e antagonista do receptor 5-HT2C.
- Tianeptina: ativador de recaptação de monoaminas.
- Mirtazapina: antagonista 5-HT2A (causa ganho de peso importante podendo resultar em obesidade), antagonista 5-HT3 e antagonista alfa2-adrenérgico, além de inibir recaptação 5-HT e NE. Os principais efeitos colaterais são: ganho de peso e sedação. Importante efeito antidepressivo se associado a venlafaxina.

RESPOSTA À MEDICAÇÃO

De forma geral, ao administrar um antidepressivo, a resposta só ocorre após 2 a 8 semanas. Infelizmente, os efeitos colaterais são imediatos. Apenas 67% dos pacientes respondem aos antidepressivos, enquanto, caso fosse administrado placebo, 33% das pessoas responderiam bem.

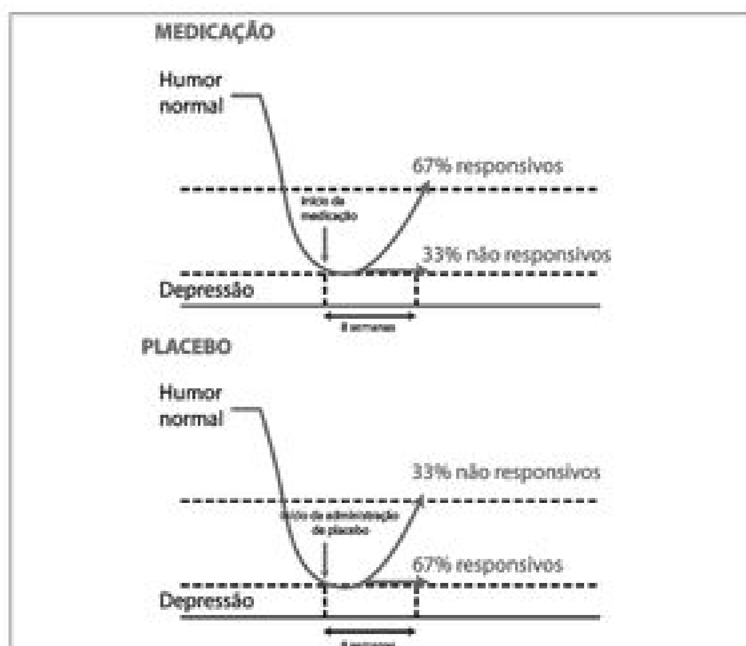


Figura 3. Perfil de resposta a antidepressivos e placebo.

Disso, é possível discorrer sobre alguns pontos:

- Eficácia e tolerabilidade:
    - A eficácia só ocorre em alguns pacientes; sendo que alguns apresentam mais efeitos colaterais.
    - A diferença de resposta dever-se-ia a substratos neurais diferentes? Variações genéticas?
- Farmacogenética:
    - Farmacocinética: variações no gene *CYP2D6* – debrisoquina hidroxilase.
    - Farmacodinâmica: variações em transportadores de membrana, receptores e proteínas de sinalização.

TEORIAS

A depressão é muito difícil de ser estudada, pois até seu diagnóstico é subjetivo. Dessa forma, houve tentativas de se criar modelos animais de depressão. Alguns exemplos: estresse crônico por subjugação social (coloca-se um rato macho dominante em uma mesma gaiola que outro rato macho; este é mordido todos os dias e separado por um vidro; ao fim de 3 semanas, o macho subjugado está deprimido), imobilização forçada (um rato é colocado em uma câmara que permite mínima movimentação), nado forçado (o rato é colocado em um tanque com água e fica nadando *ad exaustum*).

Com base nesses modelos e no observado pelos medicamentos, fica óbvio que a teoria monoaminérgica clássica não explica vários fatos: demora do efeito (atraso de 2 a 8 semanas, mesmo que a concentração efetiva da droga seja atingida bem antes), ausência de evidência direta da causa (fisiopatologia não esclarecida), local de ação diferente do local primário do distúrbio, nem todas as drogas serem facilitadoras da transmissão de 5-HT ou NE (anfetaminas liberam NE, mas não são antidepressivos, apenas estimulantes) e a tianeptina ser ativadora da recaptação de monoamina.

Atualmente, as teorias baseiam-se em alterações de resiliência e neuroplasticidade. Por exemplo, o estresse crônico leva ao aumento de cortisol. O hipocampo, área sabidamente envolvida na circuitária neural da depressão, apresenta vários receptores para cortisol. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é componente essencial para a capacidade de o indivíduo lidar com o estresse. Assim, a depressão ocorreria por estimulação excessiva do eixo e a sua normalização seria o melhor tratamento.

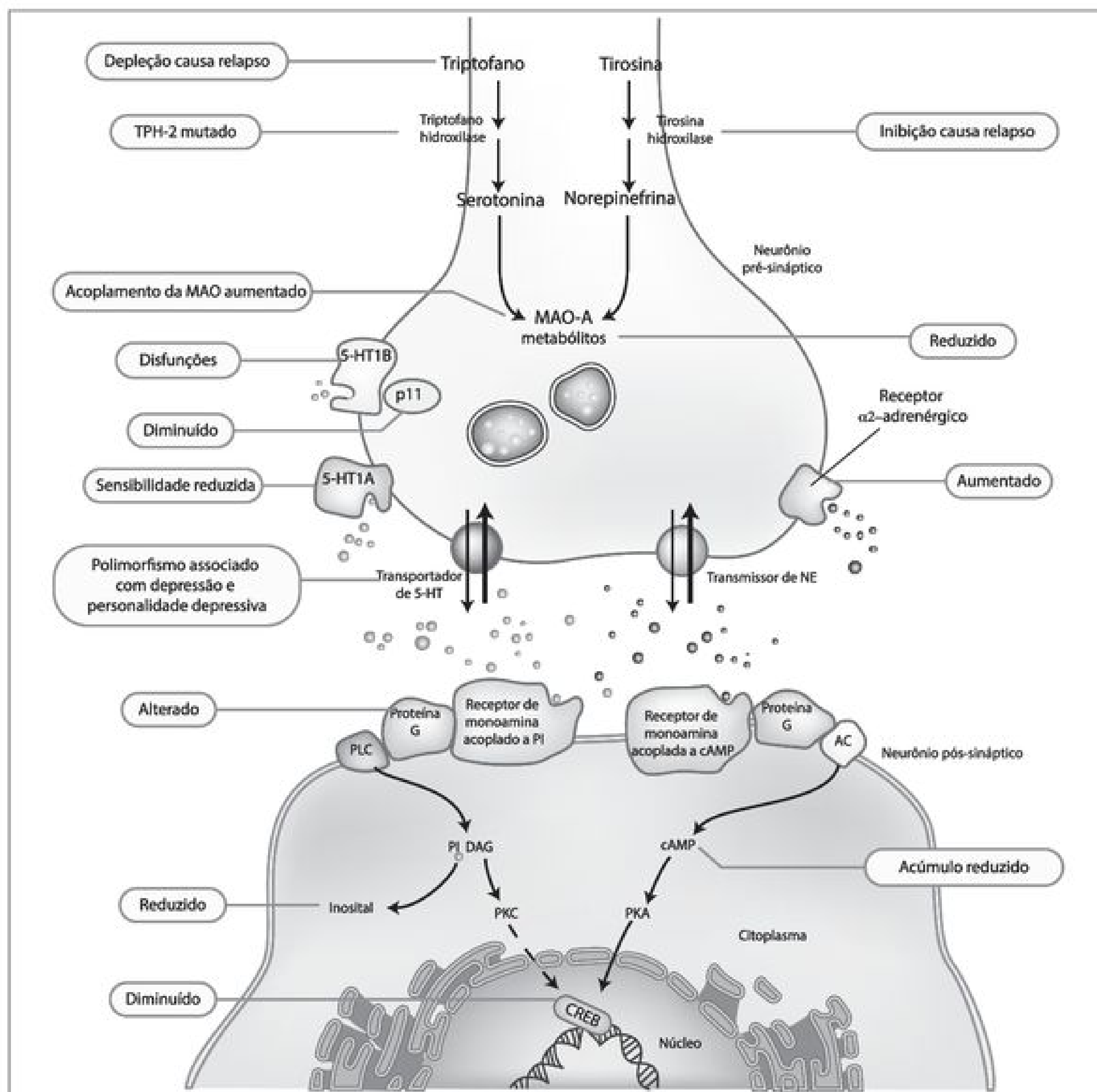


Figura 4. Alterações moleculares na depressão.
Fonte: Belmaker e Agam, 2008.
PI: fosfatidilinositol.

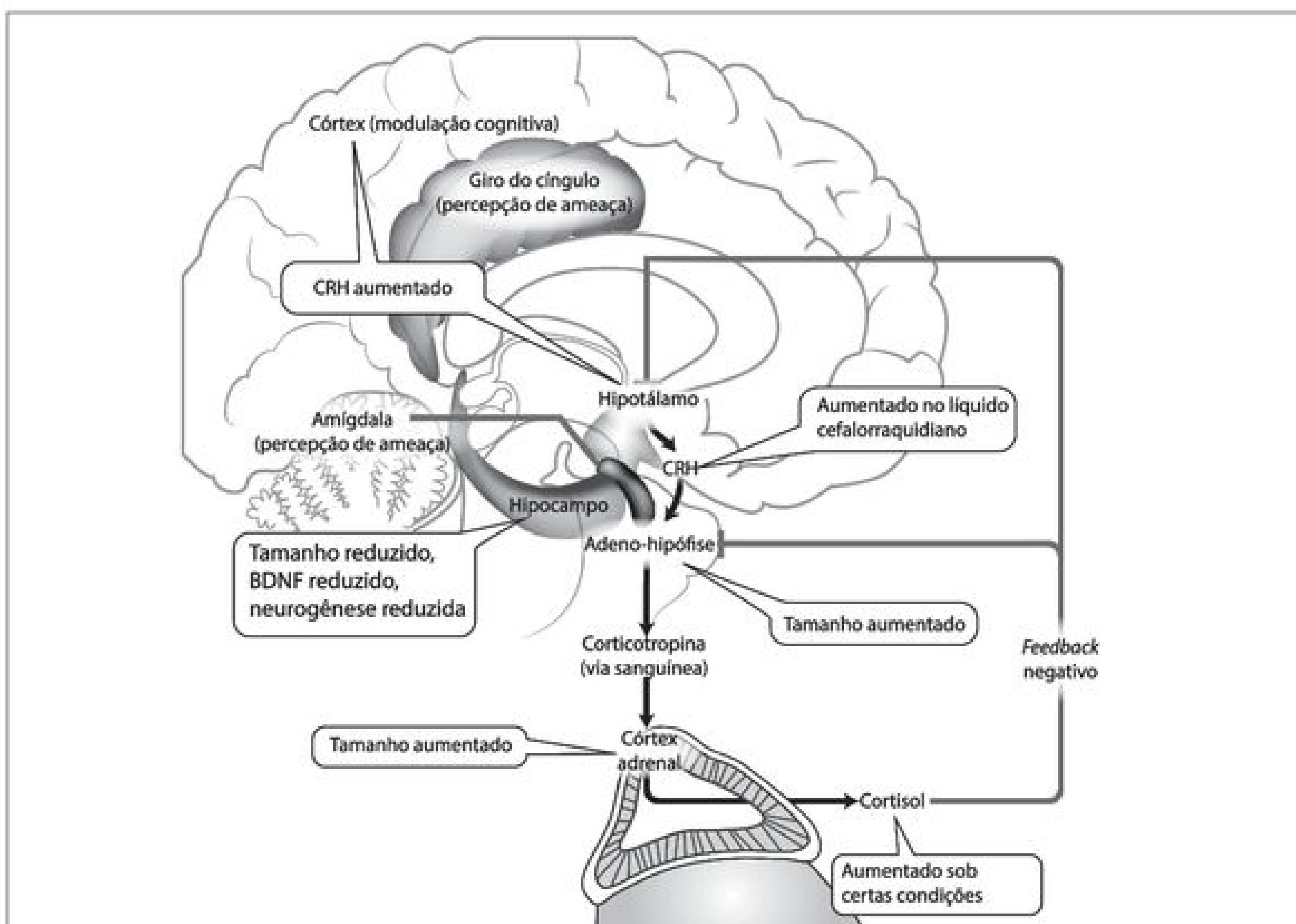


Figura 5. **Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na depressão.**
Fonte: Belmaker e Agam, 2008.

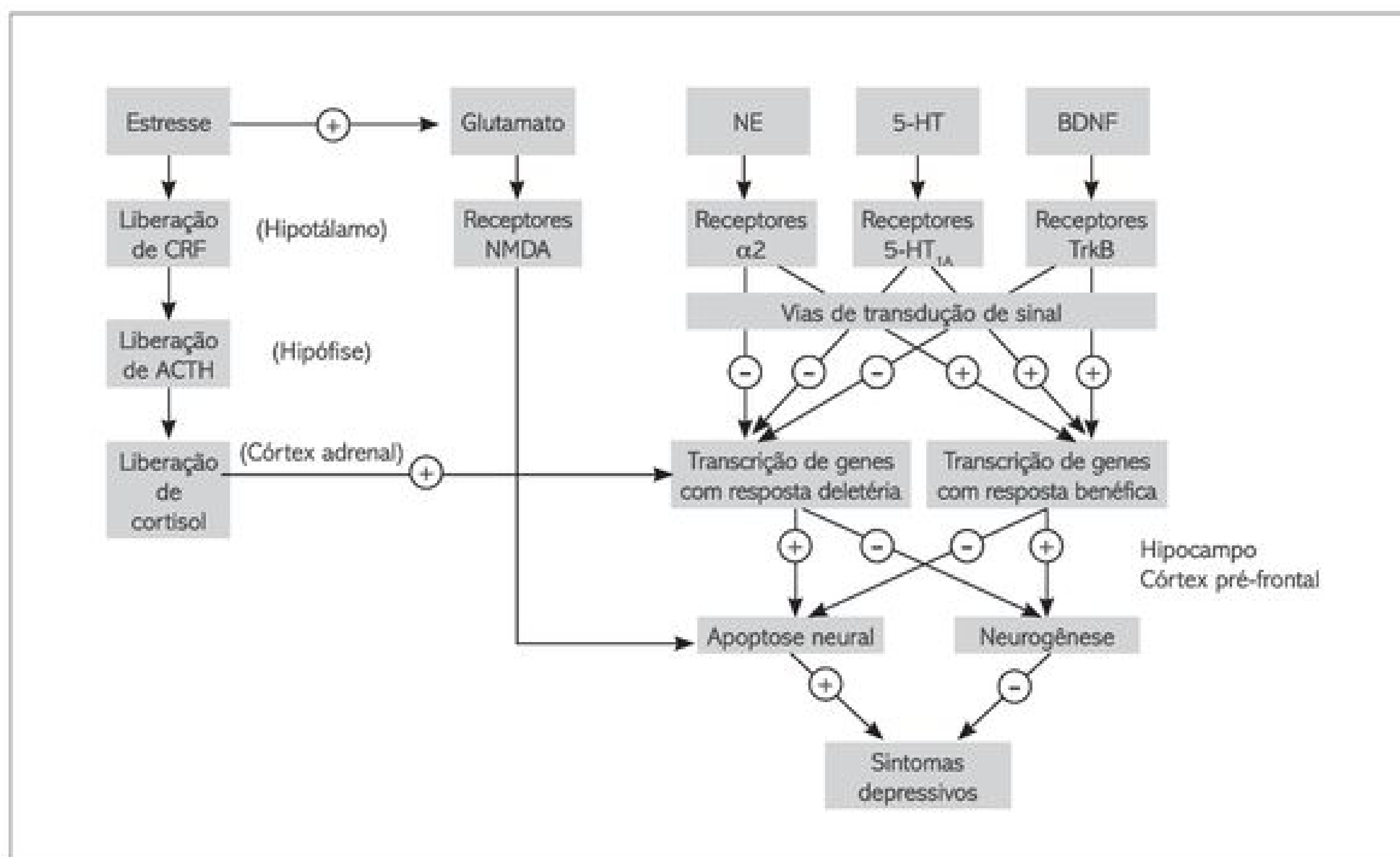


Figura 6. **Explicação fisiopatológica da depressão.**
Fonte: Rang et al., 2012.

De uma forma mais molecular, o estresse levaria a alterações nos níveis celulares, como apoptose neuronal e diminuição da neurogênese, além de alterar a sinaptogênese. O BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) é uma substância que atua em receptores tirosina quinase e é a base da teoria neurotrófica. Assim, antidepressivos aumentariam o nível de BDNF (e de fato o fazem). O efeito do BDNF é a formação de novos botões sinápticos.

Em humanos, o volume do hipocampo é reduzido na depressão. Essa redução também é observada no córtex pré-frontal e na amígdala. No entanto, seria isso causa ou consequência da depressão? Em modelos animais, a neurogênese é reduzida na depressão induzida. A administração de antidepressivos aumenta a neurogênese hipocampal e os efeitos antidepressivos só ocorrem se houver neurogênese hipocampal. Dessa forma, pode-se inferir que a neurogênese é condição necessária para a remissão da depressão. De forma parecida, na terapia eletroconvulsivante (ECT), há aumento da proliferação celular no córtex frontal de ratos, evidenciando que essa teoria deve estar correta.

PERSPECTIVAS FUTURAS

- Desenvolvimento de modelos animais mais adequados;
- estudos pré-clínicos envolvendo compostos derivados de "novas teorias";
- maior empenho das indústrias farmacêuticas;
- estudos moleculares visando ao melhor entendimento da fisiopatologia;
- meios diagnósticos mais objetivos.

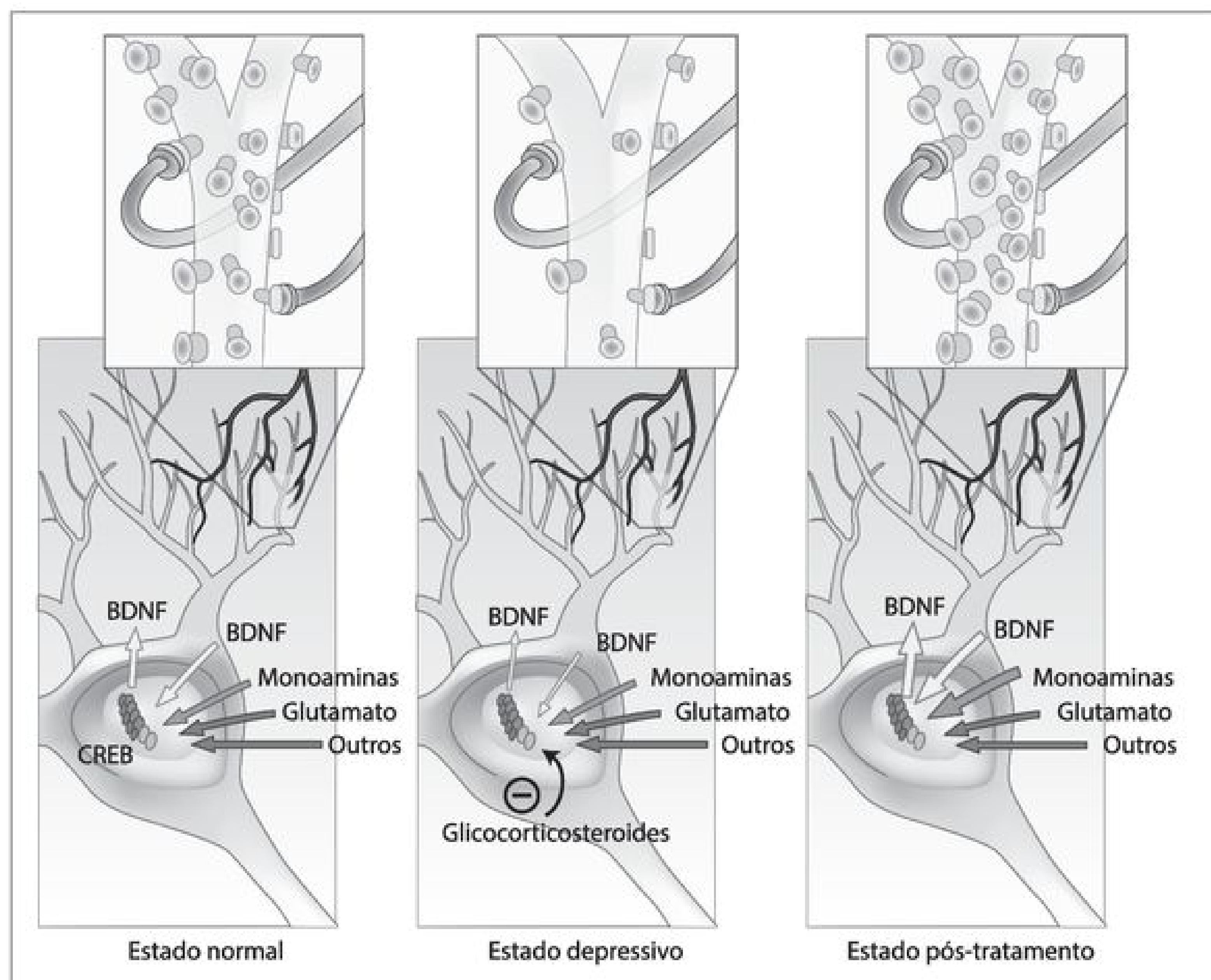


Figura 7. Efeito de antidepressivos sobre o BDNF.
Fonte: Nestler et al., 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med 2008; 358:55-68.
2. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1112-20.
3. Forlenza O, Miguel EC (eds.). Compêndio de clínica psiquiátrica. Barueri: Manole, 2012.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
6. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. N Engl J Med 2008; 359:2018-24.
7. Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med 2005; 353:1819-34.
8. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron 2002; 34(1):13-25.
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
10. Youdim MBH, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. Nature Reviews Neurosci 2006; 7(4):295-309.

16

ANTIPSICÓTICOS

INTRODUÇÃO

O comportamento psicótico compreende distúrbios de realidade e percepção, comprometimento das funções cognitivas e distúrbios do afeto (humor). Os distúrbios com psicose são: esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno do estresse pós-traumático, distúrbios orgânicos como *delirium* ou demência, desvios de personalidade e efeitos de diversas substâncias psicoativas.

Especificamente em relação à esquizofrenia, estima-se que a prevalência na população seja de 1%, sendo a idade de início entre 16 e 30 anos. Apresenta sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos são: alucinações e distorções da realidade, ou seja, transtornos de pensamento e comportamentos bizarros e agitados. Já os sintomas negativos são: afeto deprimido e isolamento social. Em relação ao comprometimento cognitivo nesse transtorno, há deficiência de atenção e memória de curto prazo. A teoria mais aceita seria uma falha de migração de neurônios no córtex pré-frontal, ou seja, um transtorno no neurodesenvolvimento.

AGENTES ANTIPSICÓTICOS

As drogas utilizadas para tratar esses distúrbios são chamadas de antipsicóticos (antigamente, neurolépticos). Essas drogas foram descobertas acidentalmente; observou-se que o mecanismo básico era um bloqueio do receptor D2 dopaminérgico. Dessa forma, criou-se a teoria dopaminérgica para explicar esses transtornos, sendo que o excesso de dopamina seria a causa.

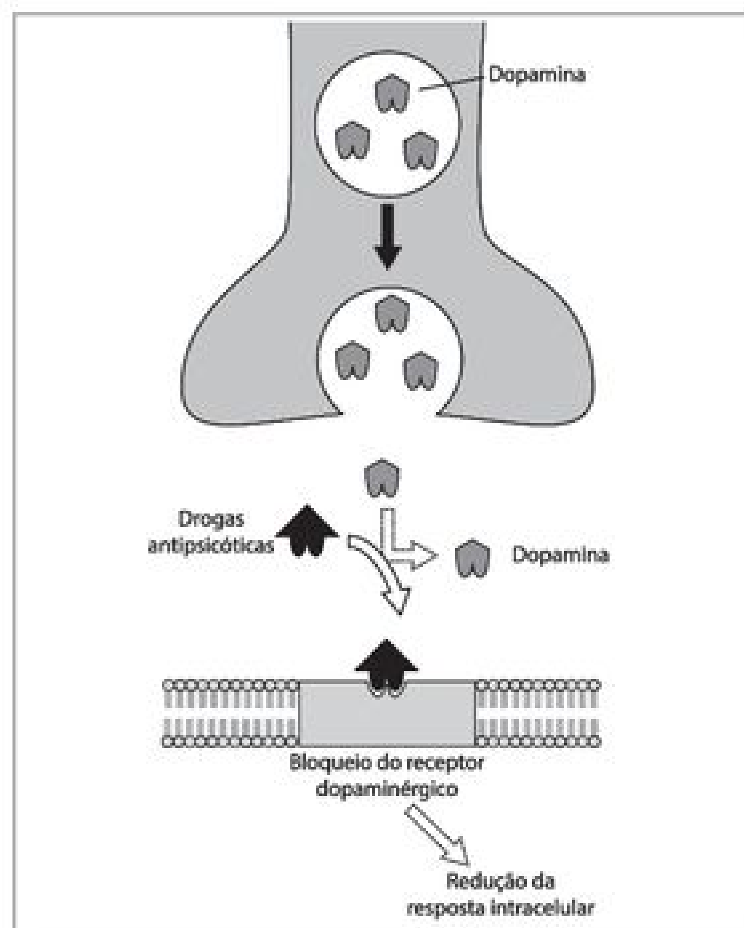


Figura 1. Mecanismo de ação dos antipsicóticos.
Fonte: Harvey, 2008.

Podem ser divididos em típicos e atípicos.

Antipsicóticos típicos

Os antipsicóticos típicos aliviam os sintomas positivos. Os principais exemplos são:

- fenotiazinas: clorpromazina e flufenazina;
- tioxantinas: tiotixeno;
- butirofenonas: haloperidol e pimozida.

Essas drogas bloqueiam os receptores D2 pós-sinápticos, cerca de 70 a 80%. Embora a dose clínica eficaz entre as drogas varie, o efeito de inibição é mantido como mostrado na Figura 2. Deve-se destacar que há também um bloqueio D1, mas sem relação entre as doses eficazes de vários medicamentos e o bloqueio de D1.

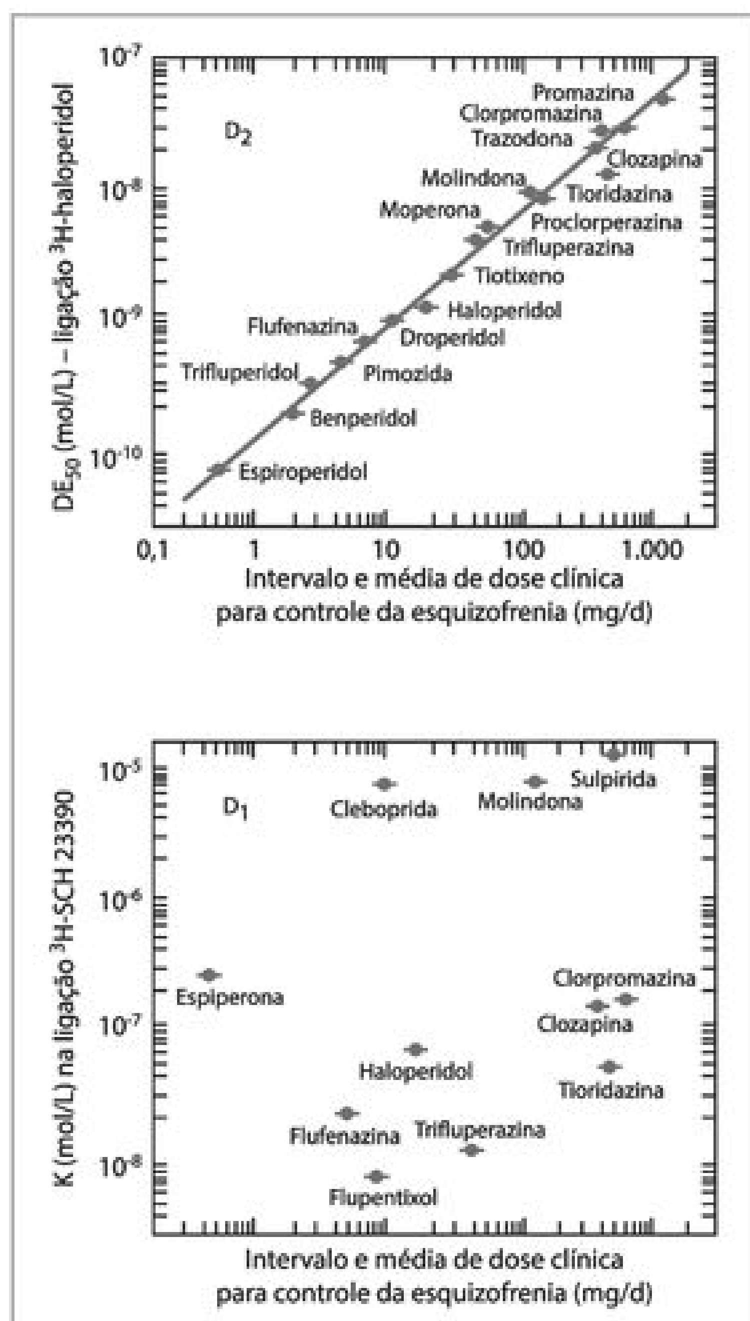


Figura 2. Dose eficaz 50% para receptores D2 e D1 de vários antipsicóticos.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Em relação aos efeitos do medicamento, é importante relembrar o sistema dopaminérgico. Ele apresenta quatro vias principais: mesocortical (deficiência de memória e atenção nas psicoses), mesolímbica (alucinações), nigrostriatal (SN extrapiramidal, corresponde a 75% da dopamina do SNC – movimentos hipercinéticos das psicoses) e tuberoinfundibular (ação inibitória nas células produtoras de prolactina). Dessa forma, é possível entender os efeitos adversos promovidos pelo uso dos antipsicóticos típicos.

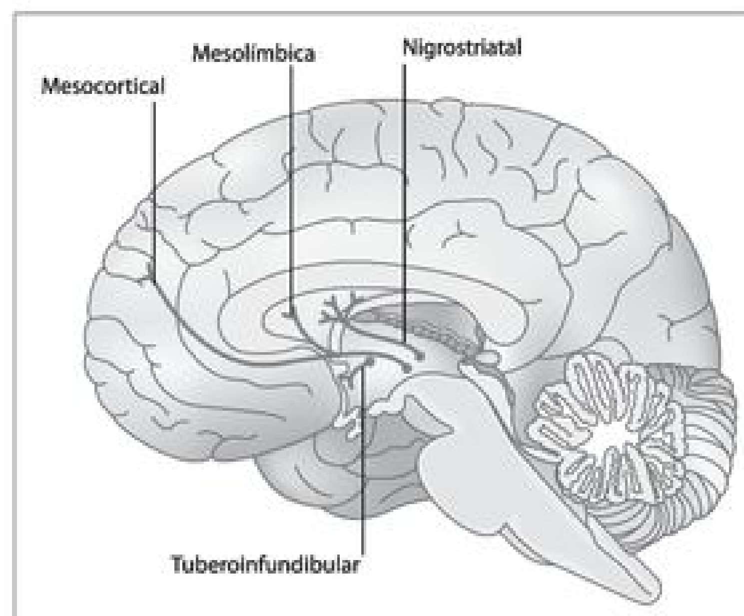


Figura 3. Vias dopaminérgicas no sistema nervoso central.
Fonte: Goodman et al., 1996.

O bloqueio D2 difere entre as vias mesocortical e nigrostriatal:

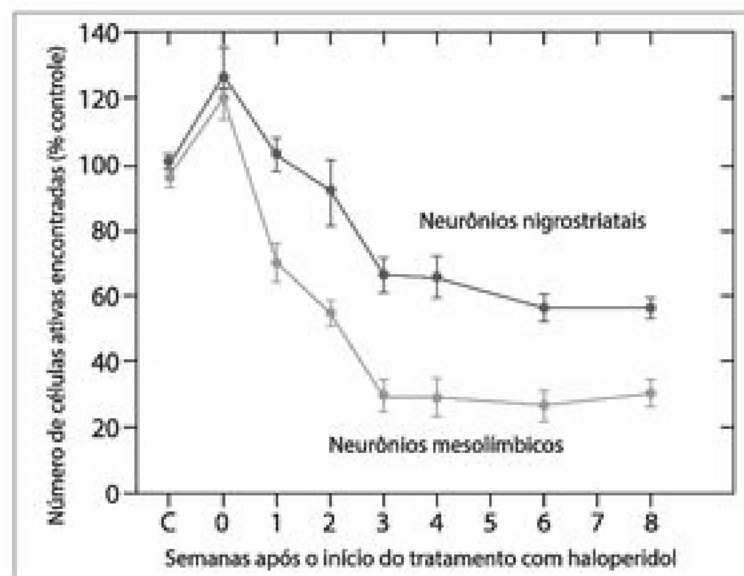


Figura 4. Bloqueio neuronal com haloperidol.
Fonte: Rang et al., 2012.

No início, há pequeno aumento da atividade celular em razão dos receptores D2 pré-sinápticos. Entretan-

to, com o tempo, a atividade cai, mais na via mesolímbica do que nigrostriatal. Felizmente, isso ocorre, pois, caso contrário, os efeitos colaterais decorrentes de um bloqueio do SN extrapiramidal seriam muito mais frequentes: parkinsonismo, distonia e acatisia (paciente não consegue ficar sentado).

Entre os indivíduos, há ainda grande variação farmacogenética, pois alguns não apresentam o efeito desejado, e outros apresentam efeitos colaterais. Provavelmente, os que não apresentam resposta são metabolizadores rápidos para essas drogas e, portanto, a concentração plasmática é muito inferior à concentração necessária para promover efeito. Da mesma forma que os metabolizadores lentos, devem apresentar efeitos colaterais, pois as drogas ficam em um nível muito superior à faixa terapêutica. Isso retoma a importância da farmacogenética e da farmacologia específica ao indivíduo, além da importância de se dosar a concentração da droga em pacientes que respondem mal à terapêutica proposta.

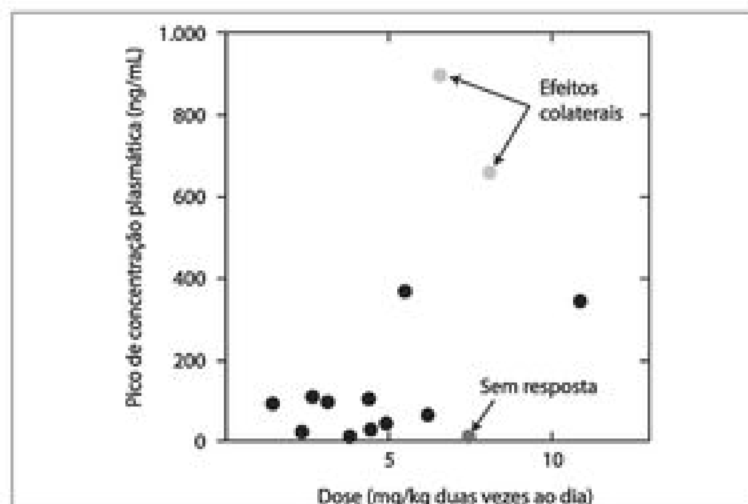


Figura 5. Concentração plasmática em vários pacientes – efeitos colaterais e ausência de resposta.
Fonte: Rang et al., 2012.

Deve-se destacar que, embora sejam considerados bloqueadores de receptores D2, também bloqueiam, em menor grau, receptores muscarínicos (M1), histamínicos (H1), alfa1-adrenérgicos e 5-HT2.

Dessa forma, os efeitos colaterais são amplos:

- bloqueio D2 – sintomas extrapiramidais agudos: distonia, parkinsonismo, acatisia e hiperprolactinemia (galactorreia); tardios: discinesia tardia – movimentos excessivos e involuntários da face e extramidade, prolapso da língua e tiques musculares (requer descontinuidade da terapia);
- bloqueio M1 – xerostomia, retenção urinária, constipação, deficiência de memória, etc;
- bloqueio H1 – sedação;
- bloqueio alfa1 – hipotensão ortostática;
- bloqueio 5-HT2 – leve ganho de peso.

Idiossincrasia – síndrome neuroléptica maligna (1 a 2%): febre alta, diaforese, rigidez muscular, instabilidade cardiovascular (hipertermia associadas a sudorese profusa que pode culminar em morte).

Especificamente em relação à hiperprolactinemia, que cursa com galactorreia, a Figura 7 ilustra bem isso: o uso de clorpromazina aumenta os níveis séricos de prolactina e, quando a terapêutica é terminada, eles caem novamente. O uso de flufenazina aumenta novamente os níveis de prolactina sérica.

Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos aliviam, além dos sintomas positivos, os sintomas negativos. Os principais exemplos são: clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona e aripiprazol (agonista parcial D2). O

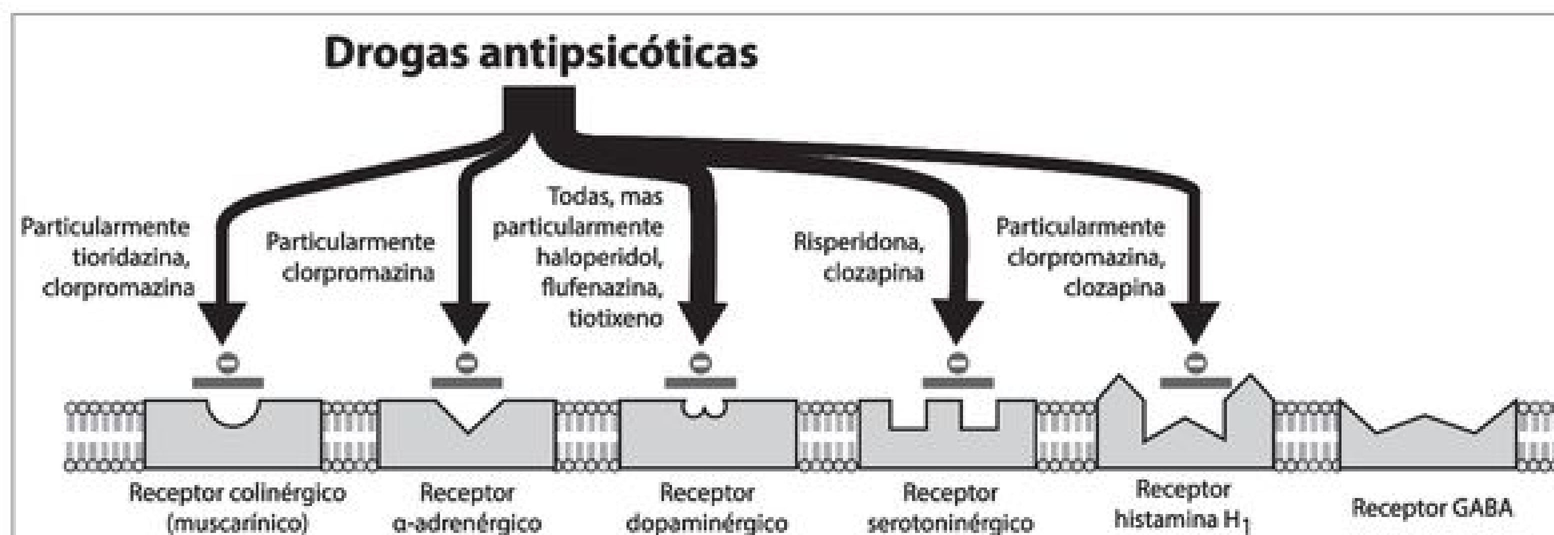


Figura 6. Ações secundárias dos antipsicóticos.
Fonte: Harvey, 2008.

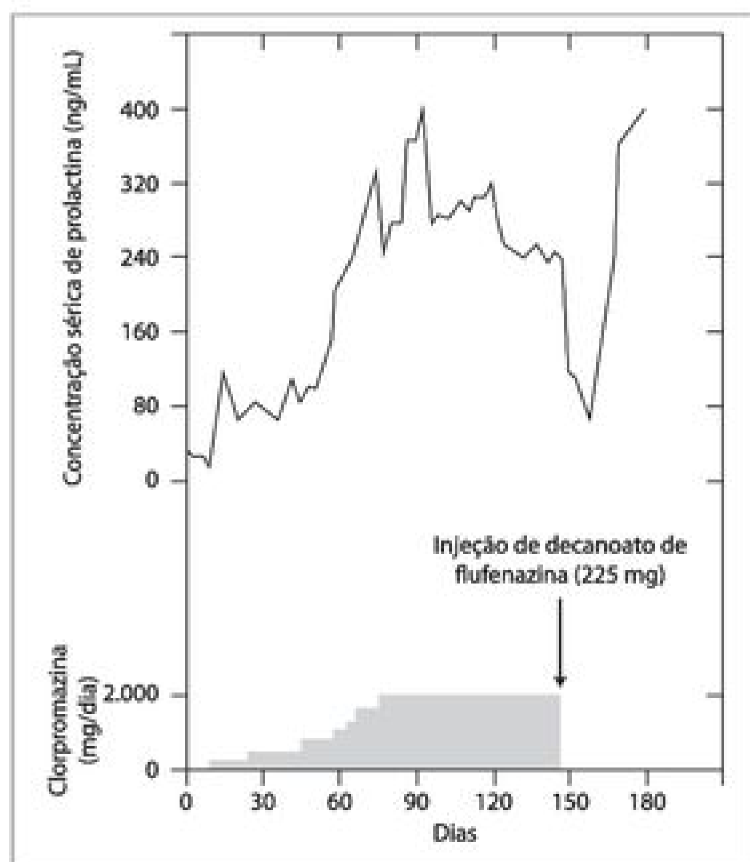


Figura 7. Hiperprolactinemia pelo uso de antipsicóticos típicos.
Fonte: Rang et al., 2012.

mecanismo básico é realizado por meio de receptores D2 pós-sinápticos (40 a 60%) e do bloqueio de receptores 5-HT2A (70 a 90%), o que promove redução dos sintomas negativos, mas com ganho de peso.

Em virtude do menor bloqueio de receptores D2, há menos efeitos colaterais decorrentes do bloqueio da via nigrostriatal (na Figura 8, EPS). Ou seja, não há efeitos extrapiramidais (parkinsonismo, acatisia, discinesia e distonia).

Dessa forma, pode-se considerar que os atípicos são muito melhores do que os típicos, pois além de apresentarem menos efeitos colaterais, são mais eficazes em prevenir relapsos. Contudo, o bloqueio dos receptores 5-HT2A é grave: o grande ganho de peso associado leva à síndrome metabólica, com obesidade, resistência a insulina e hiperlipidemia (até 10% do colesterol).

Além dos efeitos metabólicos, há efeitos cardiovasculares: arritmias (principalmente a zipradizona) e problemas hematológicos (redução da hematopoe-

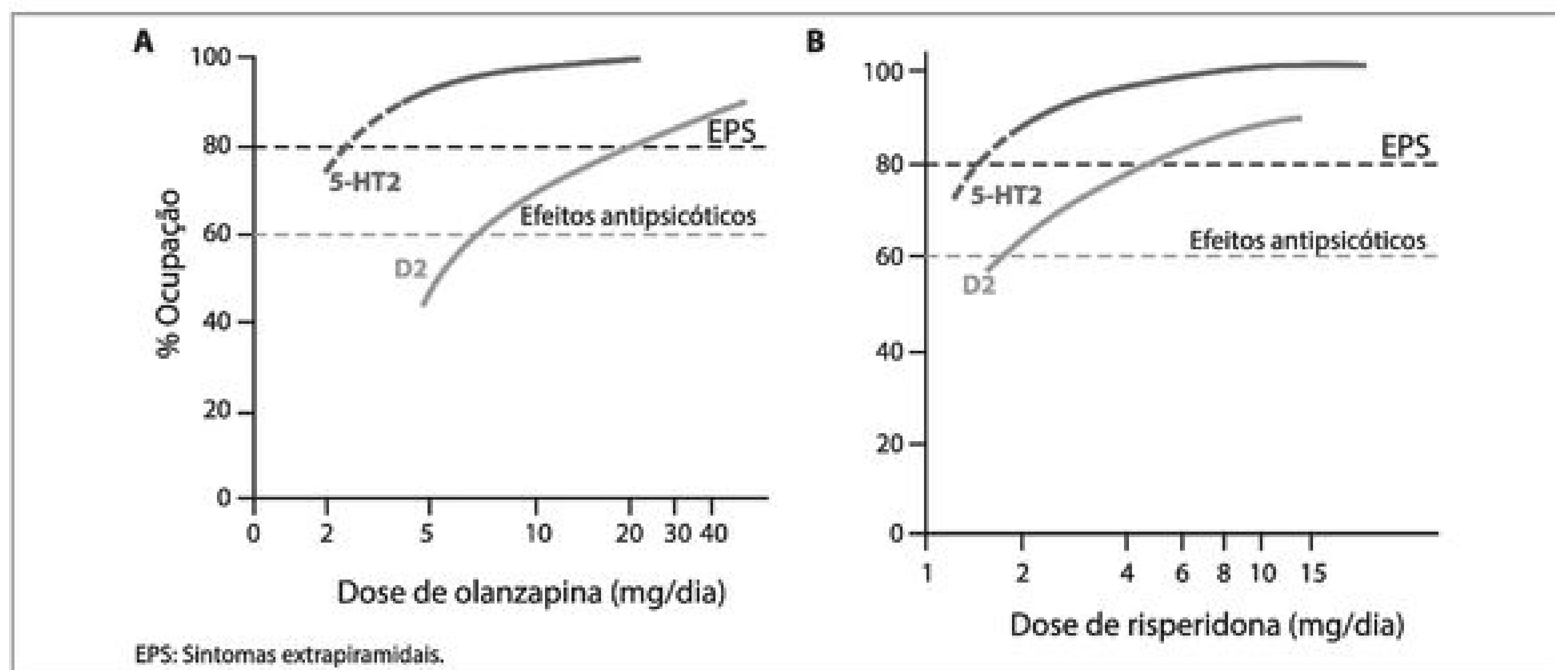


Figura 8. Perfil de bloqueio de receptores 5-HT2 e D2.
Fonte: Goodman et al., 1996.

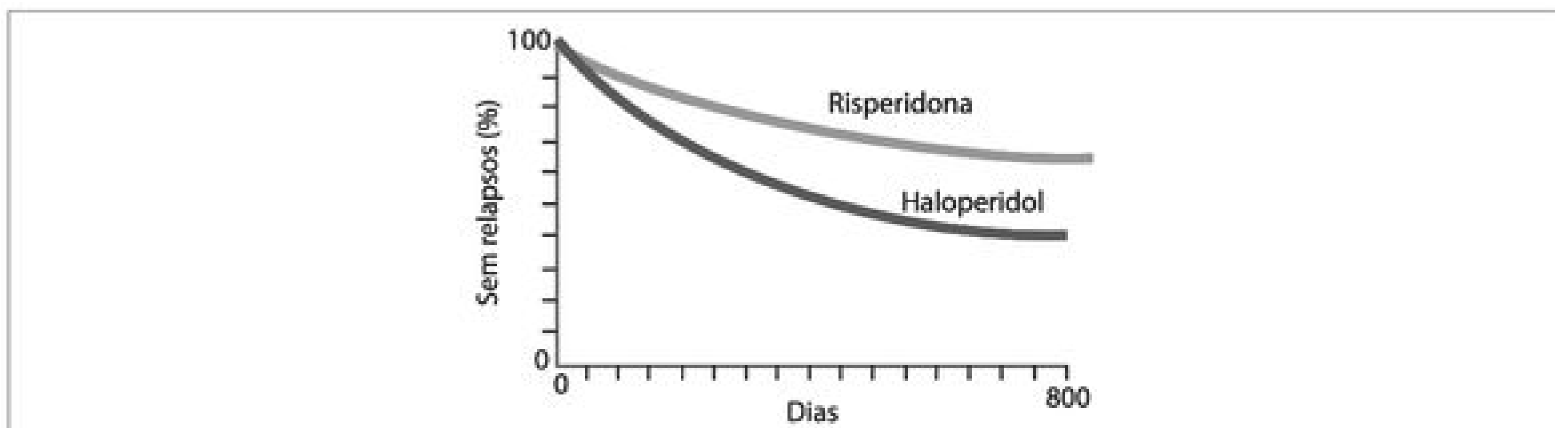


Figura 9. Recorrência dos sintomas: comparação entre risperidona (atípico) e haloperidol (típico).
Fonte: Harvey, 2008.

se). A clozapina pode causar agranulocitose, fato que exige hemogramas regulares nos pacientes que fazem uso dessa droga.

Nota: a risperidona pode promover galactorreia, diferentemente dos outros antipsicóticos atípicos.

Nota: aripiprazol

O aripiprazol é um antipsicótico atípico diferente dos demais, pois não é um simples bloqueador D2, mas um agonista parcial D2. Dessa forma, sempre haverá uma resposta D2. A Figura 10 recorda os efeitos de um agonista parcial (aripiprazol), um agonista pleno (dopamina) e um bloqueador (haloperidol).

Meta terapêutica

Em curto prazo, devem-se controlar os episódios psicóticos, ou seja, reduzir sintomas positivos; em longo prazo, é necessário prevenir recaídas. A clozapina (atípico) só deve ser usada para pacientes refratários e com monitoramento sanguíneo (leucopenias graves). Assim, há a necessidade de desenvolvimento de novos antipsicóticos, pois os atuais apresentam muitos efeitos colaterais.

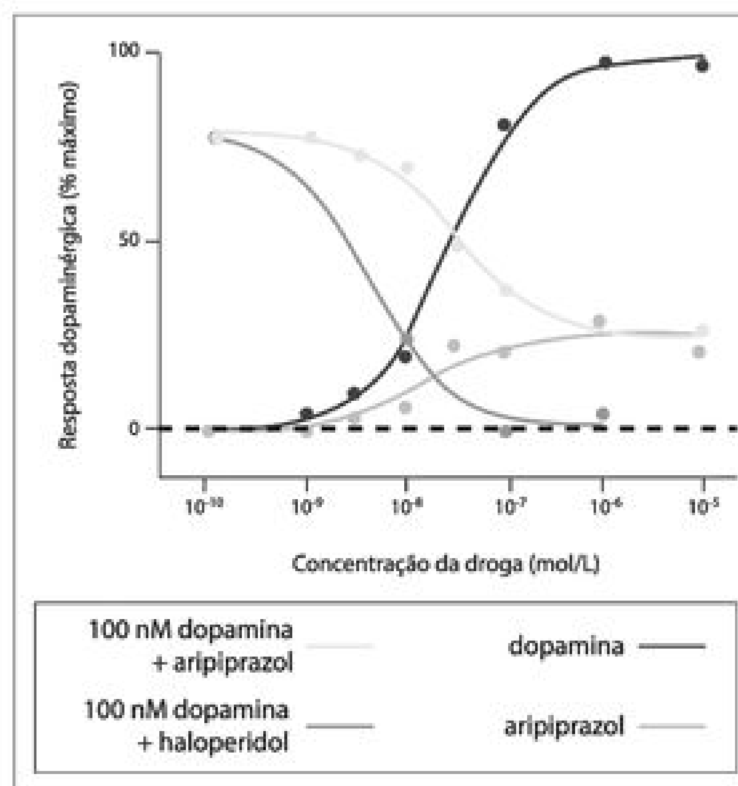


Figura 10. Ação dopaminérgica do aripiprazol.
Fonte: Goodman et al., 1996.

	Droga	Notas terapêuticas
Antipsicóticos típicos	Flufenazina	Disponível em formulação de lenta liberação
	Tioridazina	Potente antagonista muscarínico
	Haloperidol	Pequena atividade adrenérgica e muscarínica; disponível em formulação de lenta liberação; alto potencial para efeitos extrapiramidais
Antipsicóticos atípicos	Aripiprazol	Baixo potencial para efeitos extrapiramidais; usado no tratamento de depressão bipolar
	Clozapina	Poucos efeitos extrapiramidais; potencial causa de agranulocitose (1 a 2%); ganho de peso, síncope, salivação noturna, miocardite, sintomas anticolinérgicos; hipotensão; sedação
	Olanzapina	Baixo potencial para efeitos extrapiramidais; ganho de peso; usado no tratamento da depressão bipolar
	Quetiapina	Baixo potencial para efeitos extrapiramidais; usado no tratamento de depressão bipolar
	Risperidona	Baixo potencial de efeitos extrapiramidais; sedação mínima; usado no tratamento de autismo e depressão bipolar
	Ziprasidona	Baixo potencial de efeitos extrapiramidais; contraindicado em pacientes com história de arritmias cardíacas; ganho de peso mínimo; usado no tratamento da depressão bipolar

Ganho de peso



Ganho de peso comumente ocorre com antipsicóticos atípicos



Tremor

Efeitos parkinsonianos comumente visto com antipsicóticos típicos

Figura 11. Principais antipsicóticos e seus efeitos.
Fonte: Harvey, 2008.

BIBLIOGRAFIA

1. Forlenza O, Miguel EC (eds.). Compêndio de clínica psiquiátrica. Barueri: Manole, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

17

OPIOIDES

INTRODUÇÃO

Os opioides vêm da papoula (*Papaver somniferum*), que libera uma seiva de seu bulbo chamada de ópio, utilizado desde o século III a.C. para tratamento de diarreia e desde XVI d.C. pelas propriedades analgésicas ("droga de Deus"). Posteriormente, foi utilizado em cachimbo por chineses, indianos e ingleses.

Paracelso utilizou o ópio dissolvido em etanol e observou amplificação do efeito. Em 1805, Serturner obteve a morfina do ópio, nome oriundo de Morpheus, deus do sonho (o nome correto deveria ser oriundo de Hipnus, deus do sono). Isolou-se ainda a codeína, outra substância do ópio. Em 1841, houve a Guerra do Ópio entre China e Inglaterra. Em 1843, o uso da seringa levou ao grande aumento do efeito, explicitando que havia alguma perda quando a droga era administrada via oral (metabolismo de primeira passagem? Pequena biodisponibilidade?). Houve a descoberta da papaverina, em 1848, e a segunda Guerra do Ópio em 1856.

Em 1895, Bayer acetilou a morfina produzindo a heroína, droga utilizada como agente antitussígeno. Entretanto, em 1903, foi descoberto o grande potencial de dependência dos opioides e, em 1905, o congresso americano proibiu a heroína. Em 1919, foram feitos incineradores, em Xangai, para destruir o ópio e sua parafernália.

FONTE E CLASSIFICAÇÃO

Além dos fármacos opioides, há peptídeos endógenos opioides: encefalina, beta-endorfina, dinorfinas, nociceptina e endomorfina. A beta-endorfina vem do gene *POMC* (pró-opiomelanocortina) e tem 31 resíduos de aminoácidos; a proencefalina A gera as encefalinas, que podem conter metionina ou leucina, apresentando 5 resíduos de aminoácidos; e a prodinorfina gera a dinorfina, que contém 17 aminoácidos.

Os opioides podem ser naturais (codeína, morfina), derivado semissintético (heroína) ou sintéticos. Entre os sintéticos, temos os agonistas (meperidina, metadona, fentanila), agonista parcial (buprenorfina), agonistas-antagonistas (pentazocina, nalorfina) e antagonistas (naloxona, naltrexona). Especificamente, os agonistas-antagonistas são assim denominados por apresentarem ação agonista em determinado receptor opioide, mas antagonista em outro tipo de receptor opioide. Os antagonistas só devem ser utilizados na intoxicação por opioides (e não na síndrome de abstinência).

RECEPTORES OPIOIDES

Há 5 tipos de receptores opioides: mu (MOR – principal receptor envolvido na dor e na analgesia) – ligantes: beta-endorfina e encefalinas; kappa (KOR)

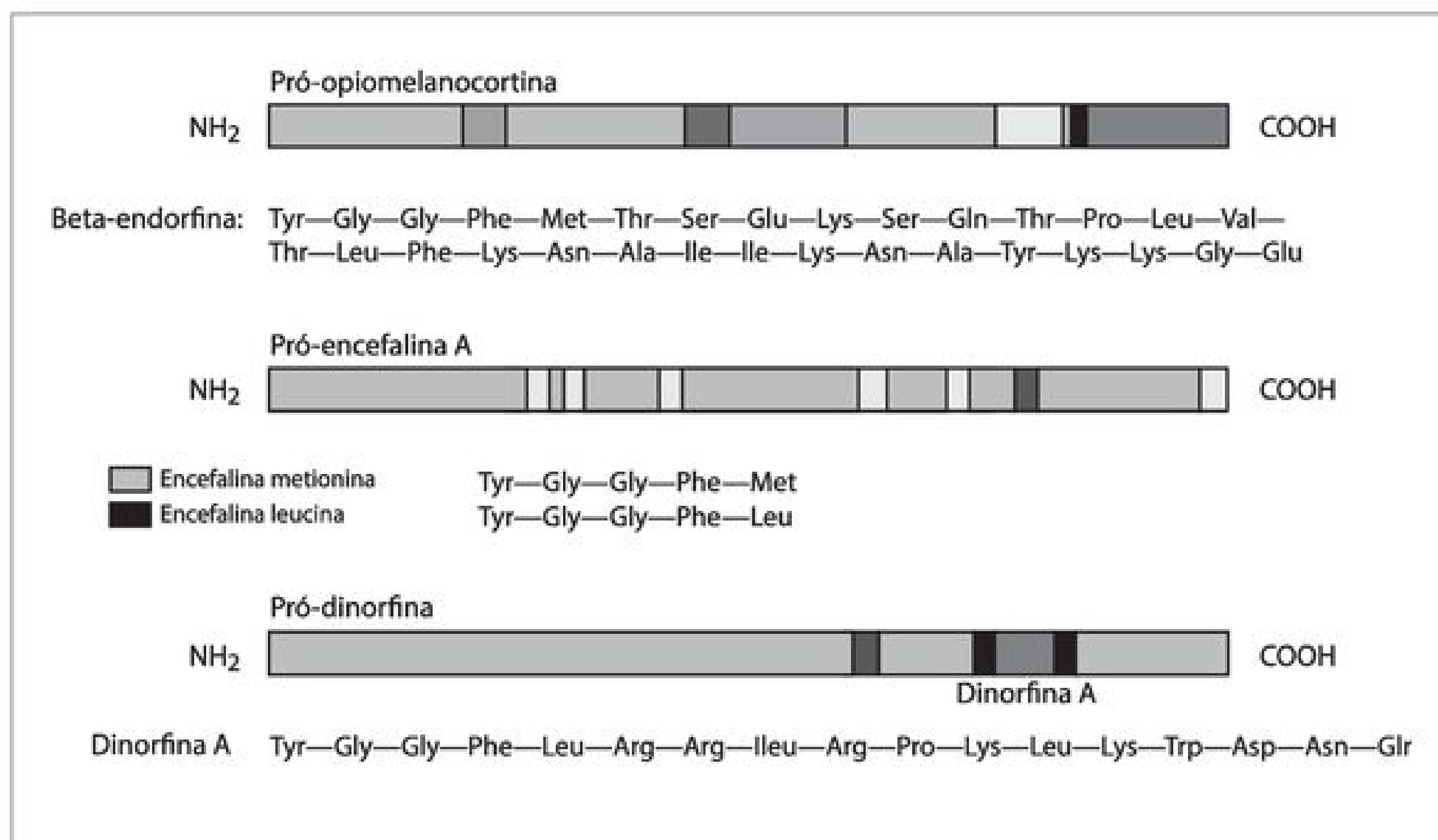


Figura 1. Genes que codificam opioides.

– ligante: dinorfina; delta (DOR) – ligantes: encefalinas e beta-endorfina; ORL (*opioid receptor-like*) – ligante: nociceptina; e épsilon – ligante: endomorfina.

Estão distribuídos na região centro-ventral do cérebro, tálamo e hipotálamo, sistema límbico, mesencéfalo, córtex frontal e cerebelo. A substância cinzenta periaquedutal e corno dorsal da medula também apresentam receptores opioides. São receptores acoplados a proteína G inibitória (reduz cAMP), ou seja, hiperpolarizam o neurônio por abrir canais para potássio e fechar canais para cálcio. Dessa forma, o mecanismo básico de ação da morfina é a inibição neuronal.

VIAS DA DOR

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada com lesão tecidual real ou potencial. Apresenta dois componentes: sensação dolorosa (ou nocicepção) e reatividade emocional à dor. Os fatores envolvidos na nocicepção são vários: mecanismos neuropáticos, fatores psicológicos, fatores sociais, culturais e ambientais, experiências prévias, estados ou traços psicológicos e estímulos dolorosos.

Na pele, nas vísceras e nos músculos, há receptores dolorosos que conduzem as informações até o corno posterior da medula espinal no qual fazem sinapse (neurotransmissor: glutamato e substância P). Daí, a informação sobe pelo trato espinotalâmico chegando ao tálamo, pelo qual a informação vai ao córtex somatossensorial. Uma parte da informação passa também pela substância cinzenta periaquedutal, que vai ao tálamo anterior e ao cíngulo (sistema límbico), enquanto outra parte vai da formação reticular ao córtex de forma difusa.

Do córtex somatossensorial, tálamo e hipotálamo, sai uma via descendente de controle da dor que passa pela substância cinzenta periaquedutal (PAG), substância negra (no mesencéfalo) até a lâmina II, nos interneurônios inibitórios na medula espinal. O estímulo positivo a esses interneurônios inibirão a via ascendente da dor.

Dessa forma, os opioides agem no tálamo, no corno posterior da medula e nos receptores noci-

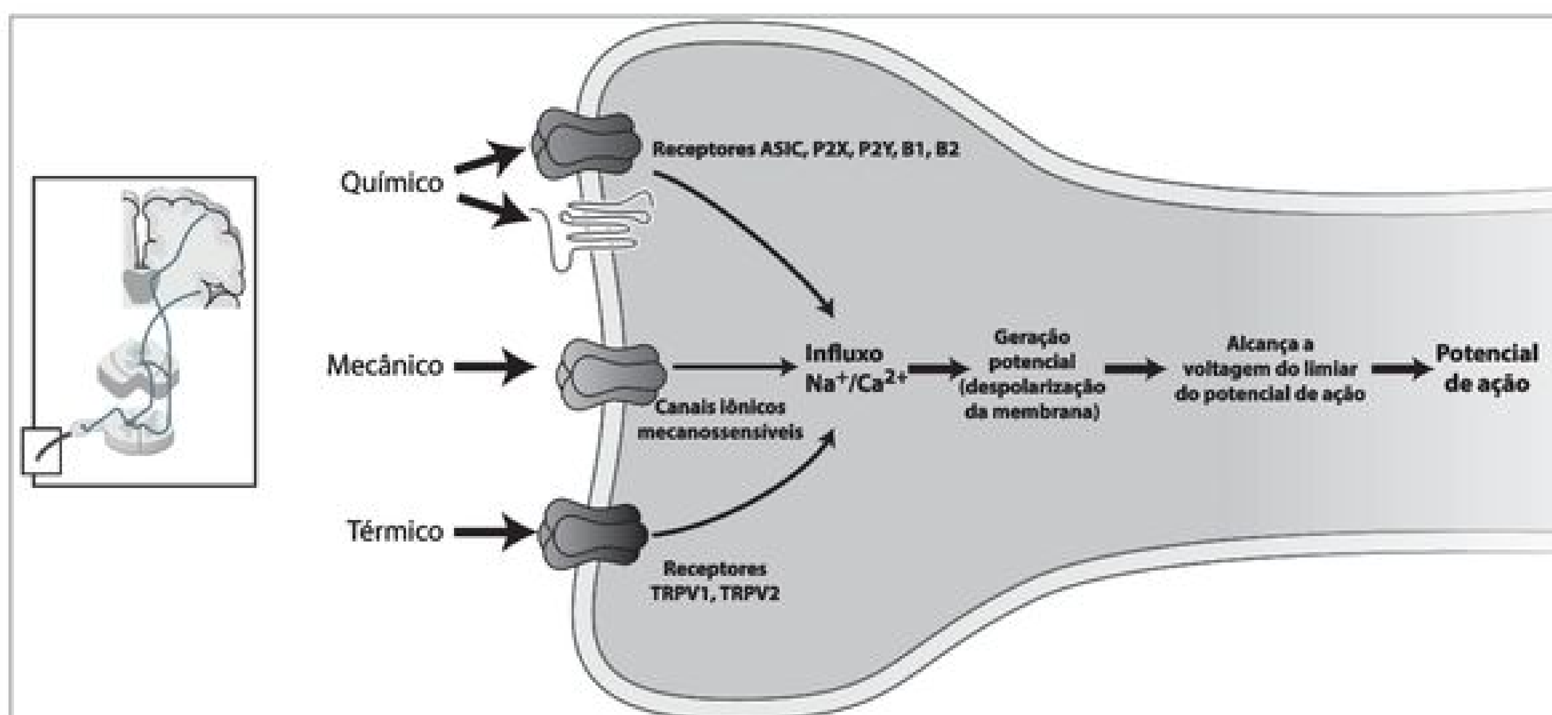


Figura 2. Formas de ativação de fibras dolorosas.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

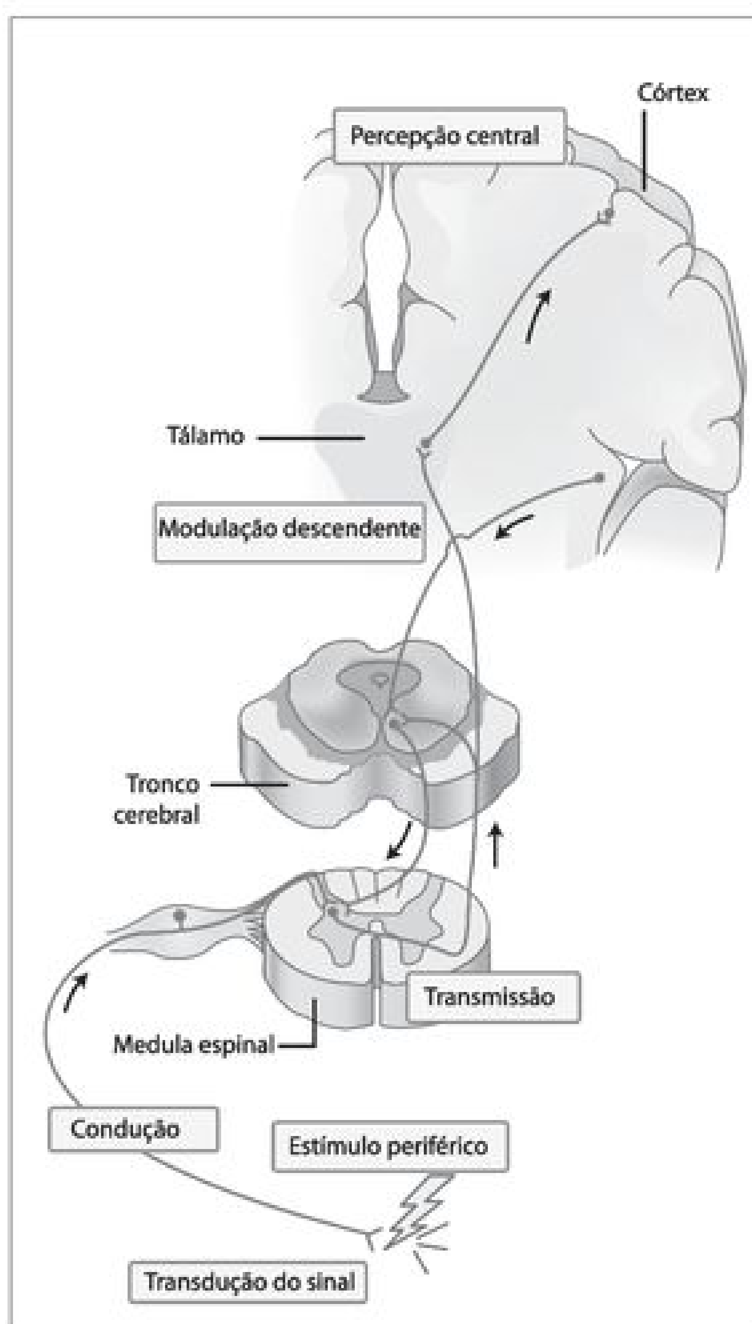


Figura 3. Circuitos neuronais da dor.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

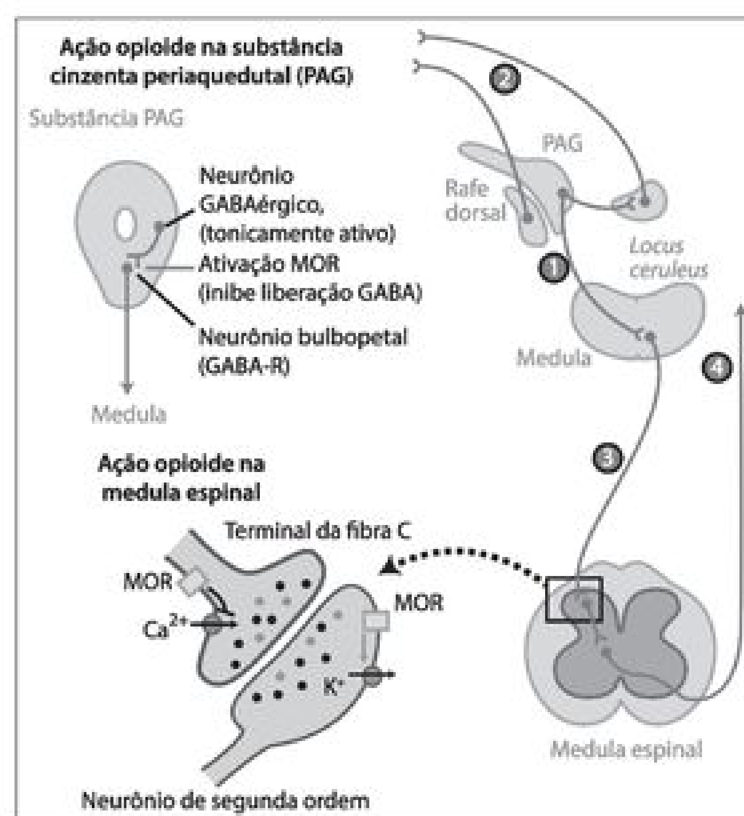


Figura 4. Papel dos opioides no controle da dor.
Fonte: Goodman et al., 1996.

ceptivos de forma direta, inibindo a via aferente e, também, os neurônios inibitórios na PAG e na substância negra mesencefálica, estimulando a via eferente descendente inibitória de dor.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Os efeitos farmacológicos são decorrentes da inibição neuronal mediada por diminuição do cAMP via proteína G inibitória.

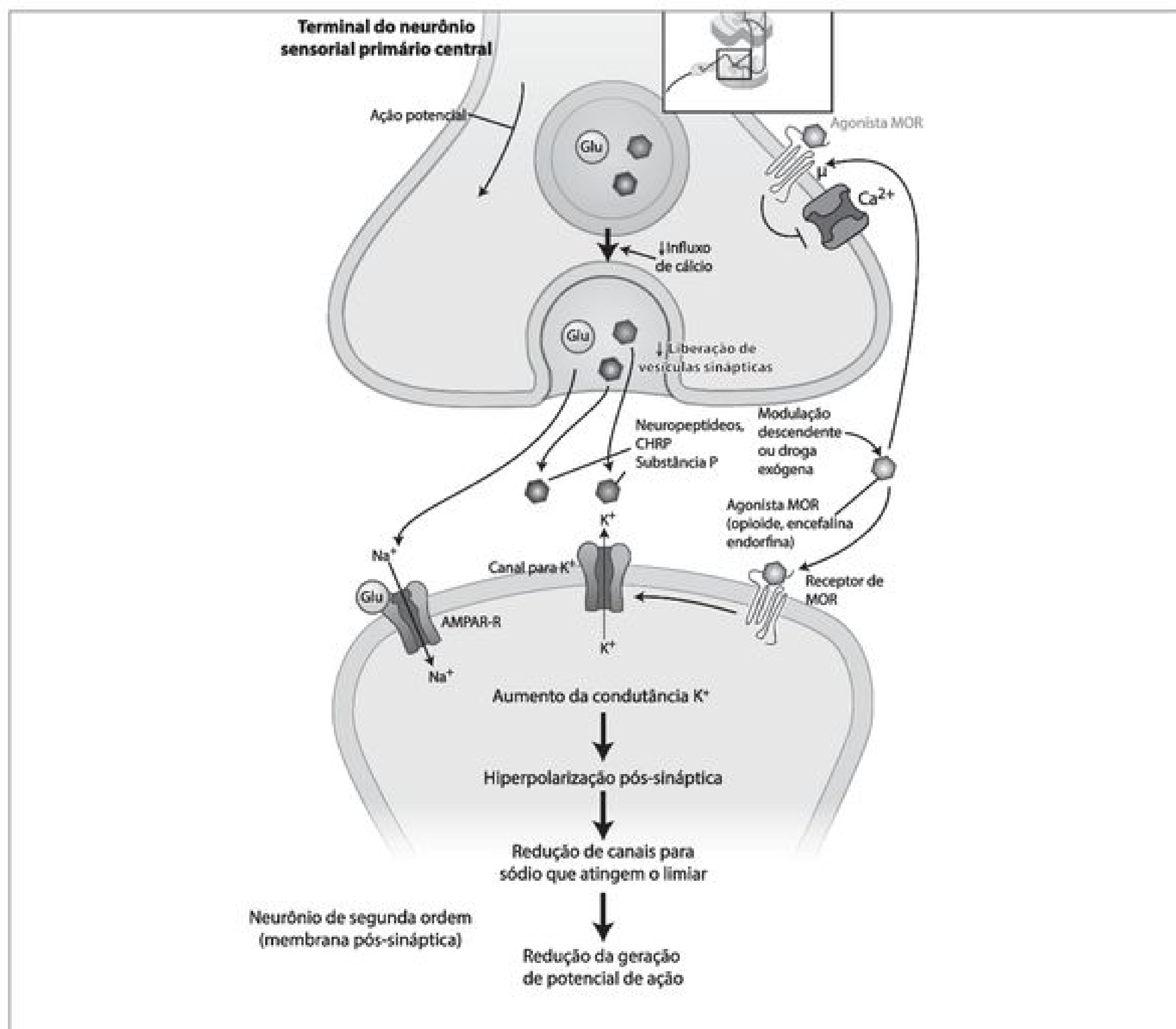


Figura 5. Efeito molecular dos agonistas de receptor opioide.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

No sistema nervoso central (SNC), os opioides promovem analgesia (nos níveis espinal e supraespinal), bem-estar, euforia e aumento da capacidade de suportar a dor.

No sistema pulmonar, promovem depressão respiratória por diminuir a sensibilidade ao CO_2 (inibição direta nos centros respiratórios bulbares). Dessa forma, deve-se tomar cuidado, pois doses terapêuticas deprimem todas as fases da respiração – associar opioides a anestésicos gerais/tranquilizantes/álcool pode ser perigoso, assim como o sono também reduz sensibilidade dos centros bulbares ao CO_2 (os opioides promovem sono).

- Diminuição do reflexo da tosse – efeito direto no centro da tosse (não está associado à depressão respiratória).
- Diminuição da motilidade do trato gastrointestinal (TGI) – constipação: aumenta o tempo de esvaziamento gástrico (reduz absorção de drogas pela via oral), diminui secreções biliares, pancreáticas e gástricas, aumenta a probabilidade de refluxo esofageal, diminui a velocidade de passagem do conteúdo intestinal, aumenta o tônus do esfíncter anal e também do esfíncter de Oddi, aumentando a pressão na via biliar (ou seja, opioides são contraindicados para analgesia da cólica biliar).
- Indução de náusea e vômitos – ação direta em quimiorreceptores na área postrema.
- Miose – constrição pupilar por estimulação do nervo parassimpático (constrição do músculo circular da íris). Dependentes de opioides apresentam pupilas puntiformes.

Figura 6. **Efeito de agonista MOR no neurônio de primeira ordem.**
Fonte: Katzung et al., 2010.

- Prolonga a duração do trabalho de parto – ação na musculatura lisa associada a efeitos centrais e redução da cooperação da parturiente. Isso aumenta a mortalidade neonatal, além do fato de a droga atravessar a placenta e deprimir o centro respiratório do bebê.
- Interrupção dos ciclos menstruais – inibe liberação de GnRH e CRF e reduz os níveis de LH e FSH.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

Os opioides apresentam elevado grau de tolerância, necessitando de ajuste da dose. Essa tolerância ocorre por processos farmacodinâmicos (mudanças adaptativas nos sistemas receptores da droga).

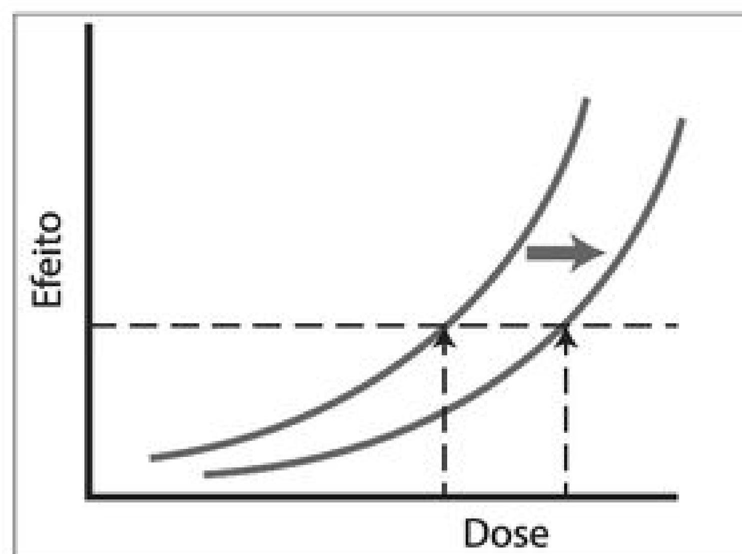


Figura 7. **Tolerância.**
Fonte: Profa. Dra. Silvana Chiavegatto – Farmacologia (ICB-USP), 2013.

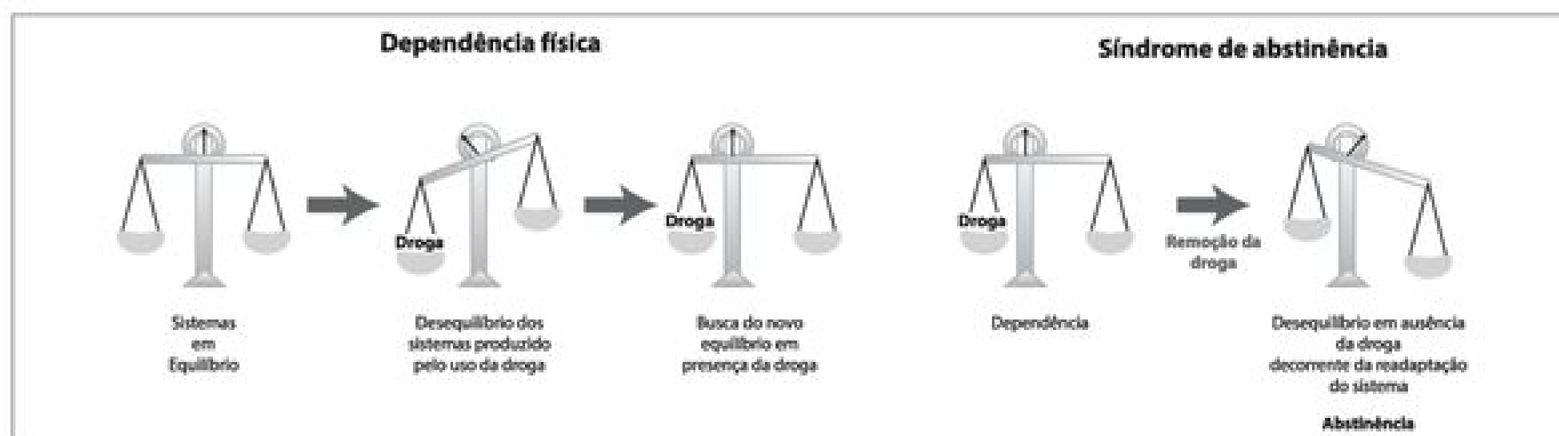


Figura 8. Dependência a síndrome de abstinência.
Fonte: Profa. Dra. Silvana Chiavegatto – Farmacologia (ICB-USP), 2013.

Em relação à dependência, decorre de uso abusivo e crônico. A redução da dose deve ser feita de maneira gradual para evitar sintomas de abstinência, e os efeitos são mediados pela ativação de receptores MOP (agonistas KOP são os menos propensos a produzir tolerância).

Conforme ilustra a Figura 8, a droga leva a um desequilíbrio do sistema, que busca novo equilíbrio na presença da droga (estado de dependência). Ao se retirar a droga, ocorre novo desequilíbrio em razão da readaptação do sistema (abstinência).

A metadona, por apresentar tempo de meia-vida longo, é utilizada para tratamento de dependência.

FARMACOCINÉTICA

Absorção: as drogas mais lipofílicas podem ser administradas pela mucosa bucal ou nasal; outras vias mais comuns são a transdérmica, intramuscular, subcutânea, oral e retal. É preciso considerar o efeito de primeira passagem (25% de biodisponibilidade oral) e a ligação a proteínas plasmáticas. A buprenorfina e a fentanila são altamente lipofílicas e cruzam com facilidade a barreira hematoencefálica (BHE).

Metabolização: no fígado, a morfina é conjugada com ácido glucorônico a morfina-6-glucoronídeo, que é duas vezes mais potente que a morfina, porém mais hidrossolúvel (não passa a BHE com facilidade, sendo excretada mais facilmente). Entretanto, na administração crônica de morfina, seu metabólito ganha importância analgésica também. Deve-se considerar ainda a circulação êntero-hepática (mais informações no Capítulo 3 – "Farmacocinética").

APLICAÇÕES DOS OPIOIDES

Esses fármacos devem ser utilizados para dores agudas de moderadas a intensas, dores crônicas (principalmente decorrentes de câncer) e pós-cirurgia. Embora atenuada, a dor ainda é percebida, porém a reação emocional à dor é diminuída.

Os usos são: antitussígeno (codeína, dextrometorfano), tratamento de dependência (metadona), antidiarreico (loperamida, difenoxilato), intoxicação por opioide – tríade da intoxicação por opioide: depressão respiratória, miose e coma –, antagonistas opioides (naloxona e naltrexone; este último apresenta maior meia-vida). Importante: não são indicados para analgesia de cólica biliar ou de trauma craniano, pois causam dilatação da vasculatura intracraniana, o que aumenta a pressão intracraniana.

Nota: a metadona é um fármaco de meia-vida longa e, portanto, tem sido utilizada no tratamento de dependência, pois sua administração pode ser feita de forma espaçada, sem a retirada abrupta do efeito dos opioides sobre o SNC.

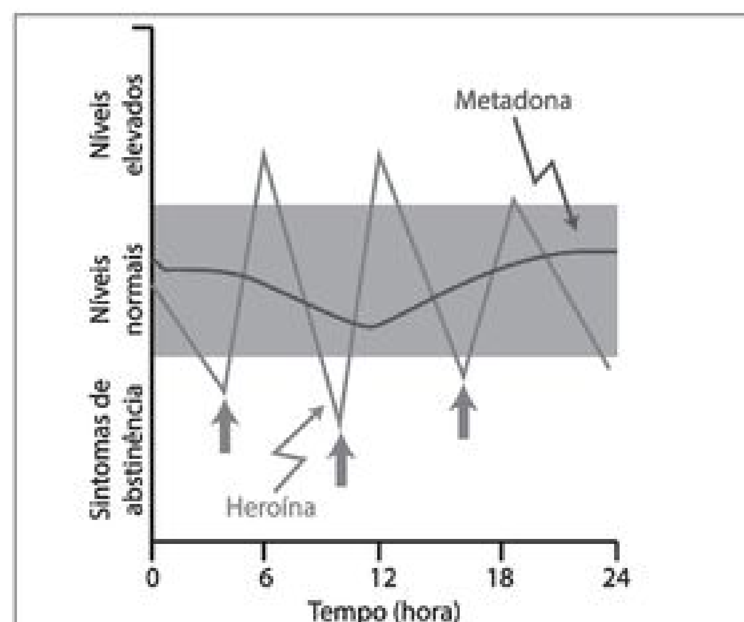


Figura 9. Perfil farmacocinético da metadona e da heroína.
Fonte: Goodman et al., 1996.

EFEITOS COLATERAIS DOS OPIOIDES

Depressão respiratória, náuseas e vômitos, confusão mental, disforia, constipação, retenção urinária, prurido, aumento da pressão do trato biliar (não devem ser usados para cólica biliar), hipotensão, potencial para adição e sedação.

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO COM OPIOIDES

Ventilação, administração de antagonistas opioides (naloxona), cuidados para evitar síndrome de abstinência (hiperalgesia, cólicas do TGI, sudorese, febre, mialgia, agressividade e depressão).

MONITORADOS COM OPIOIDES

Pacientes com algumas comorbidades devem receber atenção especial ao utilizar opioides: problemas respiratórios (enfisema e asma) – depressão respiratória; insuficiência renal e idosos – excreção renal; baixa volemia – hipotensão; usuários de IMAO, fenotiazinas e antidepressivos – aumento dos efeitos de depressão respiratória; grávidas – depressão respiratória do bebê.

EXEMPLOS

Há diversos opioides com propriedades e usos diferentes. Dessa forma, é necessário conhecer um pouco sobre as principais drogas utilizadas. Este capítulo trata sobre algumas drogas que merecem destaque. A morfina é o protótipo dos opioides e é responsável por vários derivados semissintéticos, como codeína, apomorfina e hidrocodona. São bem absorvidos pelas vias oral e retal e, se mais lipofílicos, são mais bem absorvidos pelas vias nasal ou bucal ou até mesmo transdérmica.

Codeína

A codeína (metilmorfina) é um derivado da morfina na forma de pró-droga que apresenta 10% de potência analgésica da morfina. Pessoas com mutação na CYP2D6 e na CY3A314 não metabolizam a codeína e não apresentam efeito analgésico. Cerca de 10% dos caucasianos apresentam essa mutação e não são metabolizados por essa droga. Apresenta efeito obstipante intenso e efeito emético moderado.

Levorfanol

O levorfanol é o principal agonista opioide da série morfínica. Tem afinidade pelos receptores MOR, KOR e DOR. Os efeitos clínicos são similares aos da morfina, mas causam menos náusea e vômitos. Tem meia-vida superior à da morfina, de 12 a 16 horas e, assim, administrações em intervalos curtos podem levar ao acúmulo de droga.

Meperidina

A meperidina é um agonista MOR com ação principal sobre o SNC e o TGI. O difenoxilato e a loperamida são drogas similares à meperidina, mas são discutidos no Capítulo 35 – "Motilidade intestinal". A meperidina é potente analgésico, com início de ação ao redor de 15 minutos, mas causa depressão respiratória 1 hora após injeção intramuscular, com retorno da função após 2 horas. Causa miose e, às vezes, tremor e crises convulsivas. Apresenta propriedade anestésica, principalmente se a administração for epidural.

Fentanil

O fentanil é um opioide sintético agonista MOR. É, frequentemente, utilizado como anestésico por ter pico de ação e término rápidos. É cerca de cem vezes mais potente do que a morfina, e seu efeito ocorre mais rapidamente do que o da meperidina. Pode ser utilizado no tratamento de dor crônica, sobretudo na forma de adesivos de liberação sustentada.

Metadona

A metadona é um agoninsta MOR de longa duração e ações similares às da morfina. Tem seu uso principal no tratamento de pacientes dependentes de opioides com síndrome de abstinência.

Tramadol

Tramadol é um análogo sintético da codeína. É um agonista MOR, além de inibir a captação de norepinefrina e serotonina, o que contribui com seu efeito analgésico. É útil no tratamento de dores leves a moderadas, mas não é efetivo em dores severas ou crônicas. É melhor do que a meperidina na dor do trabalho de parto por causar menos depressão respiratória no neonato.

Antitussígenos

A tosse é um mecanismo fisiológico importante para limpar a via aérea e não deve ser suprimida de forma indiscriminada. Entretanto, em algumas situações,

Tabela 1 Principais efeitos dos medicamentos opioides[8]

Agentes	Analgesia	Humor	Sedação	Emese	Tosse	Depressão respiratória	FC	PA	Peristalse	Vias biliares	Constrição brônquica	Tono vesical	Tono ureteral	Liberação de histamina
Agonistas														
Morfina	++++	+/0/-	+++	+++	- - -	+++	0/-	0/-	- - -	++	+++	++	+++	++++
Codeína	++	+/0	+	+	- - -	+	?	- - - -	-	?	+	?	?	++++
Oxicodona	+++	+/0/-	+++	- - -	- -	+++	0/-	0/-	- -	+++	?	+	+	0
Meperidina	+++	++	++	++	- -	++++	+/0	- -	- -	++++	?	+	+	0
Fentanila	++++	++	++++	- -	- - - -	+++	- -	- -	++++	?	0	0	0	0
Agonistas – antagonistas ou agonistas parciais														
Buprenorfina	+++	+/-	+++	+++	- -	+++	0/-	- -	++	?	?	?	?	0
Nalbufina	++	- -	++++	- -	?	++	0/-	+/-	-	?	?	?	?	?

FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; +: efeito positivo; -: efeito negativo; 0: sem efeito; ?: efeito desconhecido.
Nota: na situação em que o efeito é variado, cada indivíduo, a depender de características próprias (farmacogenômica), pode ter efeito positivo, negativo ou nenhum efeito.

ela não tem utilidade e apenas lesa a qualidade de vida do paciente. Nesses casos, é preciso procurar por causas de tosse crônica, como o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, e substituir as drogas por outras, como bloqueadores do receptor AT1 de angiotensina II. Os principais antitussígenos são: codeína, hidrocodona e di-hidrocodeína, em doses baixas e geralmente ineficazes para a analgesia.

BIBLIOGRAFIA

1. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. N Engl J Med 2012; 367:146-55.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
6. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. Nat Med 2010; 16(11):1258-66.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
8. Teixeira MJ, Biela L, Teixeira WGJ, Andrade DCA. Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética. Rev Med (São Paulo) 2001; 80(ed.esp.,pt 1):179-244.

18

ANSIOLÍTICOS

INTRODUÇÃO

Os ansiolíticos são os fármacos utilizados para o tratamento de ansiedade. Embora a ansiedade seja algo importante e comum, quando muito intensa ou crônica, tem caráter patológico e traduz-se como um sentimento de apreensão inescapável. Os distúrbios de ansiedade são vários: transtornos do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do estresse pós-traumático, fobia social, transtorno da ansiedade social e generalizada e fobias específicas.

O estudo da ansiedade é muito subjetivo em humanos, por isso houve tentativas de se criar modelos animais com ratos. Há ao menos dois que merecem destaque: o primeiro é o teste do campo-aberto, em que um rato é colocado em uma caixa e calcula-se o tempo em que ele fica na área segura (próxima às paredes) e na área ameaçadora (no centro); o segundo é o labirinto em cruz elevado, em que uma porção da cruz apresenta longas paredes e outra porção da cruz é aberta, sendo contados o tempo em que o rato fica na parte coberta e o tempo em que fica na descoberta. A intenção é que os fármacos ansiolíticos aumentem o tempo de permanência do rato na área ameaçadora ou descoberta.

AGENTES ANSIOLÍTICOS

Há quatro fármacos principais utilizados no tratamento de ansiedade: benzodiazepínicos (BZD), agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, (principalmente, o propranolol), antidepressivos (sobretudo os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina) e buspirona. O mecanismo de ação dos simpatolíticos e dos antidepressivos já foi abordado anteriormente, por isso este capítulo atenta-se aos BZD e à buspirona.

Benzodiazepínicos

Os fármacos BZD apresentam vários efeitos: sedativo-hipnótico, ansiolítico, relaxante muscular, anticonvulsivante e amnéstico. Neste capítulo, o principal efeito a ser estudado é o ansiolítico. O efeito depende da região e do receptor em que a droga age; por exemplo: diazepam é uma droga de ação ampla e é utilizada para retirar do *status* epiléptico; midazolam é utilizado na pré-cirurgia em virtude de seus efeitos sedativos, ansiolíticos e amnésticos.

Os principais ansiolíticos são: alprazolam, lorazepam, clonazepam e bromazepam. O mecanismo de ação é a potencialização do efeito GABA por ligação no receptor GABAérgico subtipo A em sítio dife-

rente do neurotransmissor. Ao ligar-se no receptor, ele aumenta o influxo de cloreto, intensificando a hiperpolarização e a consequente inibição neuronal. Os locais específicos de ação são: córtex, hipocampo e amígdala (regiões associadas à ansiedade).

Uso crônico de BZD

Deve-se atentar ao uso crônico de BZD em razão de:

- prejuízos motores – paciente fica alerta com efeito rebote da medicação;
- prejuízos cognitivos – efeito amnéstico;
- tolerância – farmacodinâmica: a tolerância depende de para o que se está administrando a droga; se é para sedação, o efeito é rápido e não há tolerância; se é para ansiedade e a administração é crônica, acredita-se que ocorra tolerância;
- dependência – não há dependência física, apenas psicológica.

Toxicidade dos BZD

Se houver superdosagem aguda, como na tentativa (apenas tentativa) de suicídio, ocorre sono prolongado sem depressão respiratória profunda ou cardiovascular. Esse ato só é perigoso se houver associação com outras drogas que deprimem o sistema cardiorrespiratório, como opioides, etanol, etc. Nessa situação, é preciso administrar flumazenil, antagonista BZD.

Buspirona

A buspirona é um agonista parcial de receptores 5-HT1A. Não apresenta efeito sedativo, anticonvulsivante ou de relaxamento muscular. O início do efeito ansiolítico demora dias ou semanas (ao contrário dos BZD, cujo efeito é imediato).

Os efeitos colaterais são: tontura, cefaleia, nervosismo, fraqueza e náusea. Causa menos tolerância e não produz efeito rebote.

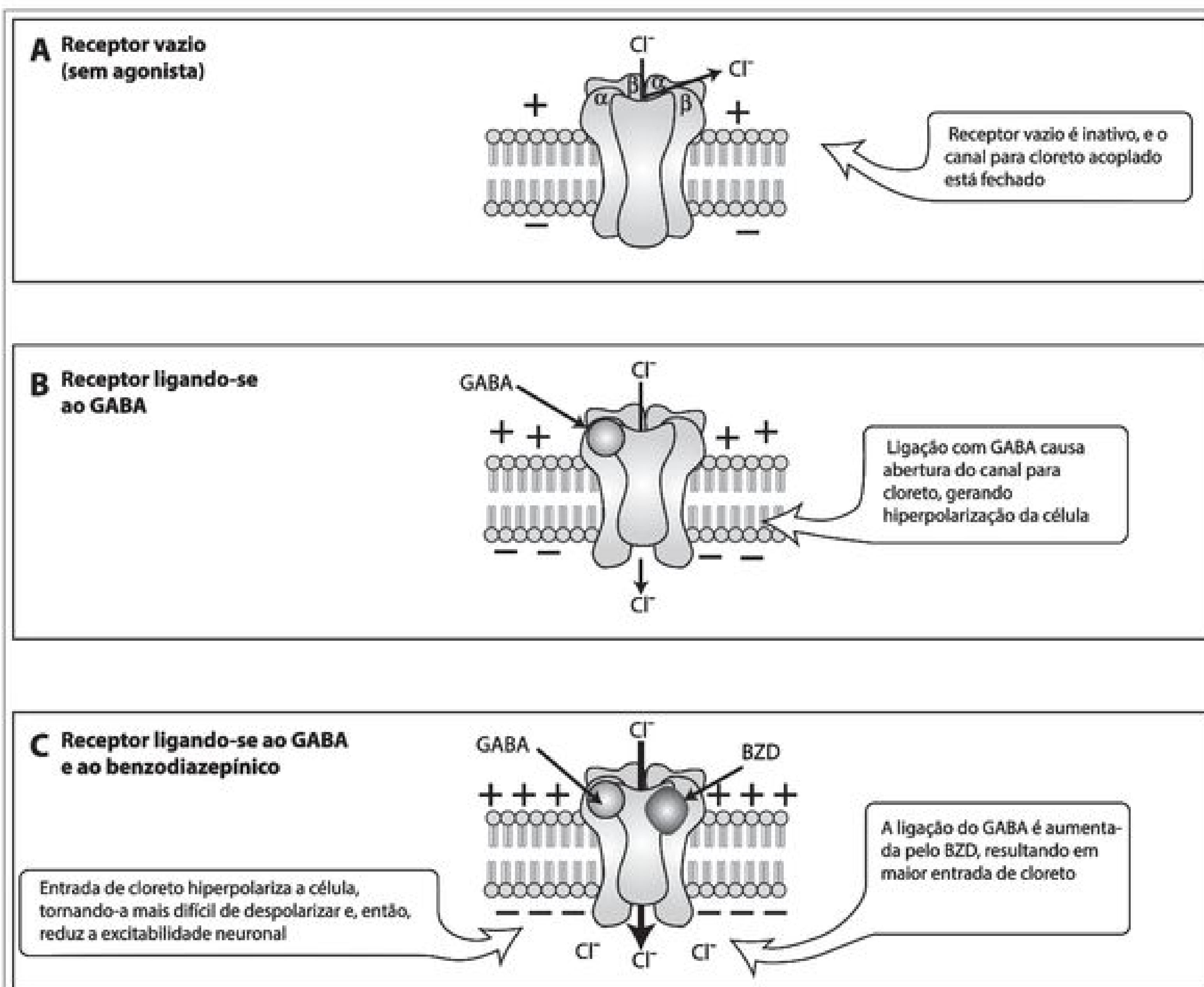


Figura 1. Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos.
Fonte: Harvey, 2008.

BIBLIOGRAFIA

1. Forlenza O, Miguel EC (eds.). Compêndio de clínica psiquiátrica. Barueri: Manole, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

19

HIPNÓTICOS

INTRODUÇÃO

Os hipnóticos são drogas utilizadas para indução de sono, daí o nome hipnótico, que vem do deus Hypnos. Especificamente, são administrados para pessoas com insônia inicial, terminal ou despertares. O sono é fundamental para a sobrevivência. Embora ainda não se saiba ao certo a função exata dele, uma pessoa consegue ficar sem dormir por duas semanas, senão ocorre morte por disfunção metabólica. Dessa forma, aceita-se que o sono seja evolutivamente necessário.

O sono normal é definido como um estado comportamental reversível, distinto da vigília, com redução da reatividade aos estímulos e alterações comportamentais específicas. Há dois padrões de sono: REM (*rapid eye movement*) e não REM (NREM). O sono NREM é dividido em quatro estágios e apresenta ondas sincronizadas e lentas ao eletroencefalograma, ausência de movimento ocular, tônus muscular reduzido, frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial reduzidas, sem sonhos e com secreção de GH. O estágio 4 e o sono REM correspondem a 50% do sono. O sono REM, por sua vez, apresenta ondas dessincronizadas (semelhantes à vigília), movimentos oculares rápidos, atonia muscular, abalos de membros, oscilações da pressão, da frequência cardíaca e respiratória e sonhos. A arquitetura normal do sono é composta por 4 a 6 ciclos de REM-NREM por noite, sendo que o sono delta predomina no início da noite e o REM no final.

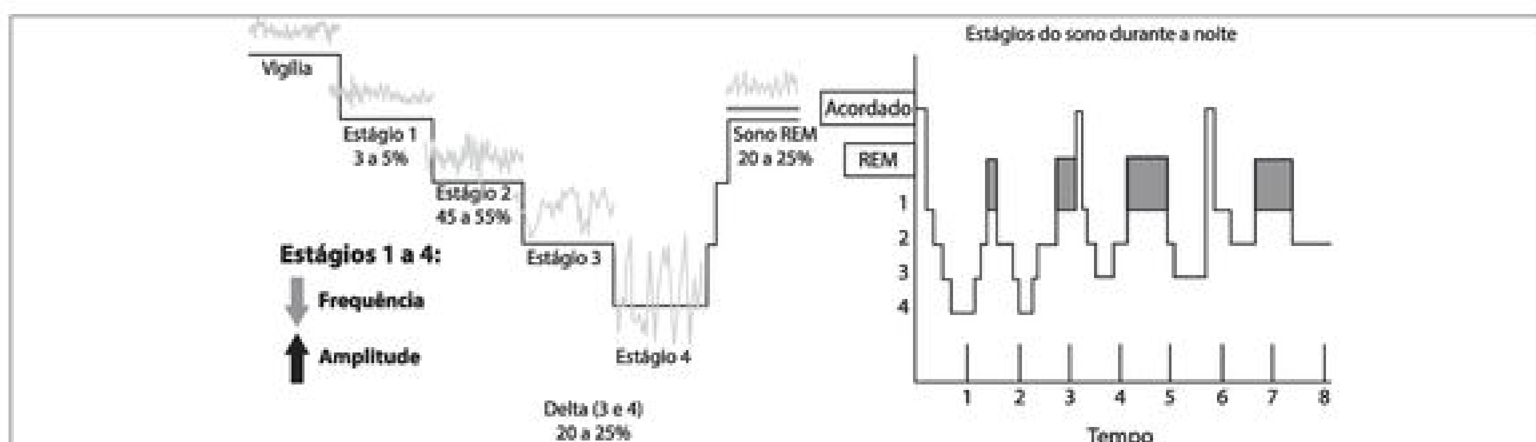


Figura 1. Estágios do sono.

Há várias patologias do sono, mas o foco aqui é a insônia, que é um sintoma definido pela incapacidade de iniciar o sono e/ou manter o sono: sono de má qualidade/agitado ou de curta duração. A prevalência da insônia é elevada, cerca de 35%, principalmente em mulheres, idosos e indivíduos de baixa renda e escolaridade. As consequências da insônia são: alteração do desempenho diurno, irritabilidade e dores musculares; 40% utilizam álcool ou drogas sem prescrição para induzir o sono; aumento do risco de depressão; e 57% desenvolvem algum quadro psiquiátrico. A insônia pode ser classificada em inicial (dificuldade para dormir), intermediária (despertares frequentes) e terminal (acordar cedo e não conseguir voltar a dormir), ou então em transitória (menor que 3 semanas) ou crônica.

TRATAMENTO DA INSÔNIA

Considerando as várias etiologias da insônia (doenças clínicas, transtornos psiquiátricos, estresse, alterações do ritmo circadiano, uso de medicamento, álcool, drogas e distúrbios primários do sono – apneia, mioclonias, pernas inquietas, idiopática), é preciso considerar o tratamento específico da doença de base, o tratamento não medicamentoso (medidas de higiene do sono, redução do estresse, técnicas de relaxamento, terapias cognitivo-comportamentais) e o tratamento medicamentoso.

Em relação ao medicamentoso, podem-se utilizar antidepressivos (imipramina, amitriptilina, mirtazapina, nefazodona, trazodona ou venlafaxina), anti-histamínicos (difenidramina), antipsicóticos e sedativos-hipnóticos. O hipnótico ideal deve apresentar ação em receptores específicos, lipofilicidade, efeito rápido, duração de efeito ideal, sono normal e eficácia em todas as idades, sem causar tolerância, depressão respiratória, alteração na memória, dependência física ou efeito residual.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZD) utilizados como hipnóticos são: oxazepam, flurazepam, midazolam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam e estazolam. São bem absorvíveis pelo trato gastrointestinal (TGI), apresentando alta lipofilicidade – ligam-se a depósitos de gordura por mais tempo no organismo e atravessam a barreira placentária –, apresentam ligação a proteínas plasmáticas (90%) e são metabolizados pela CYP3A4.

A eficácia dos BZD como hipnóticos é determinada por alguns fatores: rápida redistribuição do sistema nervoso central (SNC) para outros tecidos, rápida eliminação por biotransformação e presença de metabólitos ativos. O mecanismo de ação é a potencialização da ação GABA.

Os efeitos sobre o sono são: redução da latência do sono, redução dos despertares, redução das fases 1, 3, 4 e sono REM, aumento da fase 2, aumento da latência do sono REM e aumento do tempo total de sono. Sobre o desempenho psicomotor, o efeito é a redução da velocidade de desempenho e do tempo de reação (requer cuidado ao exercer atividades que necessitem de precisão de movimentos). Sobre a memória, o efeito é a amnésia anterógrada (prejudicam a memória episódica de longo prazo – autobiográfica). Sobre o sistema cardiovascular, não há efeitos significativos. Sobre o sistema pulmonar, pode ocorrer depressão em pacientes com problemas respiratórios (bronquite ou enfisema), além de agravar a apneia do sono.

Os efeitos indesejáveis são os residuais: cansaço, sonolência e torpor na manhã seguinte, insônia rebote, insônia de fim de noite e ansiedade durante o dia.

A dependência ocorre com sintomas de abstinência, principalmente de drogas que apresentam meia-vida curta. O quadro da síndrome de abstinência é pouco específico: irritabilidade, agitação, insônia, tremor, sudorese, náusea, letargia, fotofonofobia, cãibras e convulsões.

Hipnóticos não benzodiazepínicos

São drogas diferentes dos BZD, mas que se ligam ao mesmo receptor. O efeito é o mesmo: potencialização da ação GABA. Os fármacos Z (*Z drugs*) – zolpidem, zopiclona e zaleplona – atuam em subunidades GABAérgicas.

Zolpidem (imidazopiridina)

Se comparado aos BZD, o zolpidem apresenta menor efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Aumenta o sono de ondas lentas (principalmente, o estágio 4) e tem pouco efeito sobre o sono REM. Causa pouca insônia rebote, ansiedade ou

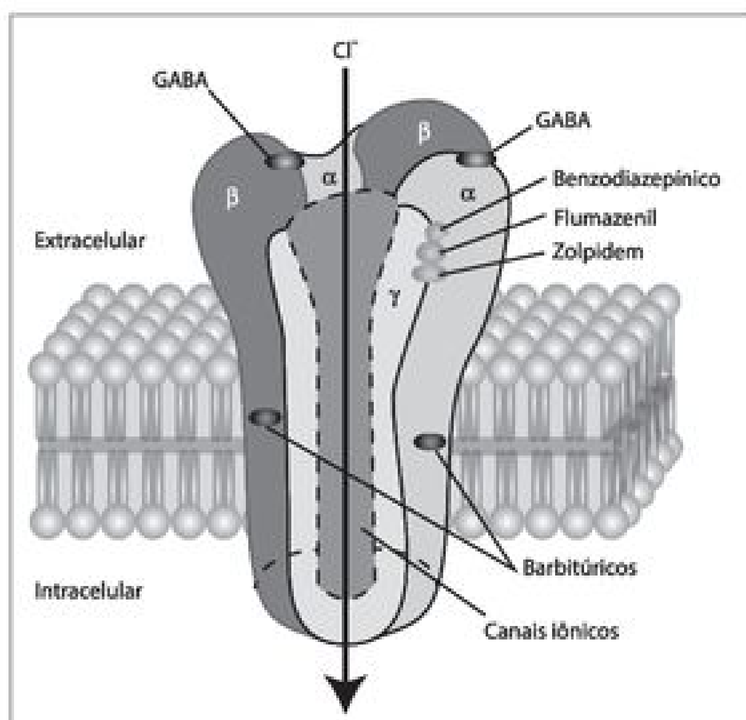


Figura 2. Sítio de ação do zolpidem.
Fonte: Katzung et al., 2010.

sedação matinal, sem potencial de abuso conhecido e, eventualmente, o gosto amargo na boca.

Zopiclona (ciclopirrolona)

Diminui a latência do sono e aumenta sua duração; possui efeitos rebote e residuais mínimos. Pode causar xerostomia e gosto amargo na boca.

Zaleplona (pirazolopirimidina)

Meia-vida muito curta, baixa ligação a proteínas plasmáticas (60%). Diminui a latência do sono sem alterar a sua arquitetura: útil para insônia inicial e despertar durante a noite. Seu potencial de abuso não é conhecido.

Melatonina

A melatonina é um hormônio da glândula pineal que regula o ciclo vigília-sono. Não altera a arquitetura do sono e é especialmente útil para problemas relacionados ao fuso horário (*jet lag*); alteração de turnos de trabalho; síndrome do atraso da fase do sono; e para idosos. Os principais problemas são: aumento da prolactina e controle inadequado sobre as formulações.

A droga ramelteon ativa receptores melatoninérgicos e tem eficácia se administrada 30 minutos antes do horário desejado de dormir. Sua biodisponibilidade é extremamente baixa, apresenta metabolização hepática e está 80% ligada a proteínas. É agonista tanto do receptor 1 como do receptor 2 de melatonina.

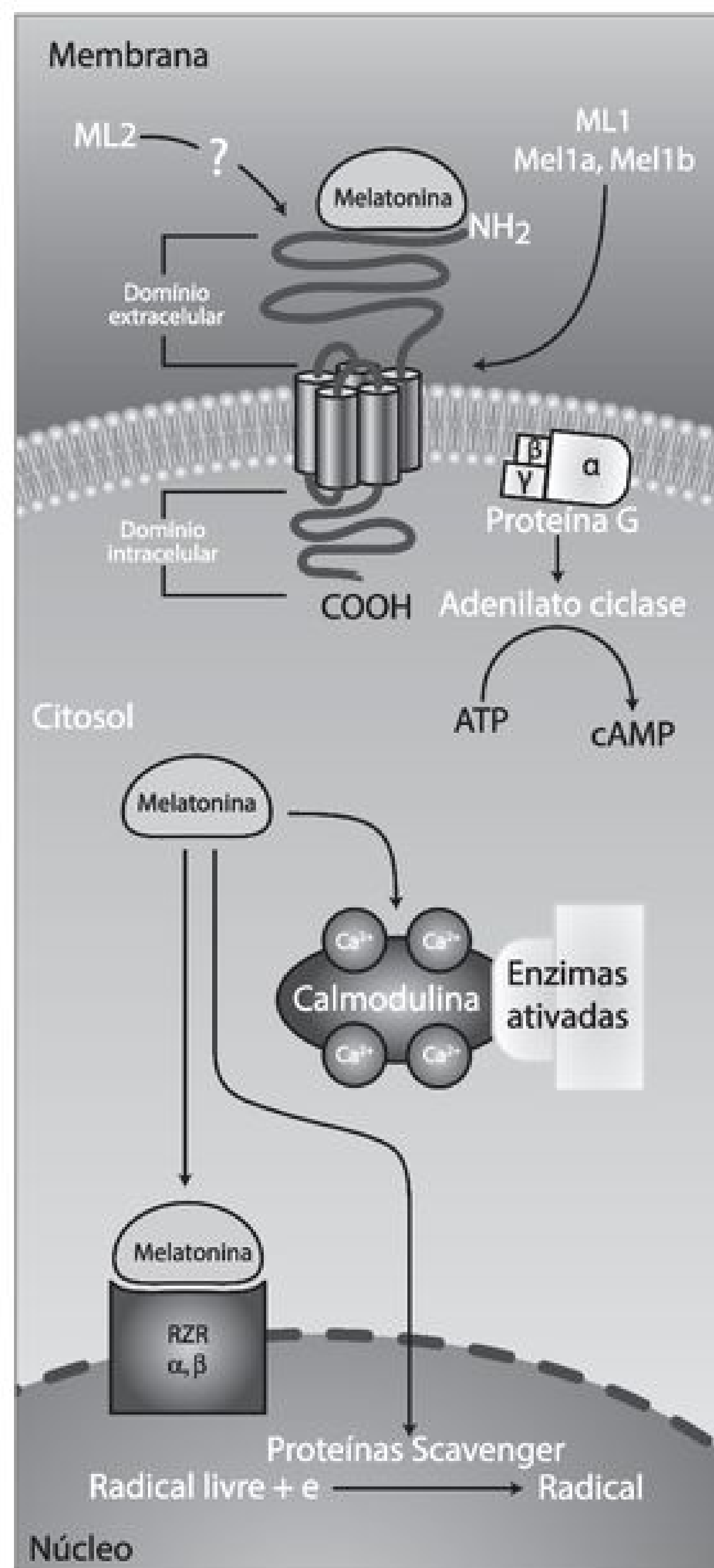


Figura 3. Mecanismos moleculares da melatonina.
Fonte: Brzezinski, 1997.

RESUMO

Tabela 1. Principais agentes hipnóticos

Novos não benzodiazepínicos
Início rápido, ação curta
Zaleplona
Zolpidem
Zopiclona
Benzodiazepínicos
Início rápido, ação curta
Midazolam
Alprazolam
Início retardado, ação intermediária
Lorazepam
Bromazepam
Clobazam
Flunitrazepam
Início rápido, ação prolongada
Nitrazepam
Clonazepam
Diazepam
Sedativos hipnóticos
Hidrato de cloral
Antidepressivos sedativos
Antidepressivos tricíclicos
Trazodona
Mirtazapina
Nefazodona
Sedativos anti-histamínicos
Difenidramina
Droxilamina
Hidroxizina
Sedativos anticolinérgicos
Escopolamina
Produtos naturais
Melatonina
Valeriana

Fonte: Profa. Dra. Silvana Chiavegatto.

BIBLIOGRAFIA

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997; 336(3):186-95.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

20

JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

INTRODUÇÃO

A junção neuromuscular (JNM) é a unidade fundamental do sistema somático, em que um neurônio somático interage com o músculo esquelético por intermédio da acetilcolina (ACh) e do receptor nicotínico (do tipo muscular). Há bloqueadores de receptores nicotínicos neurais, musculares e mistos.

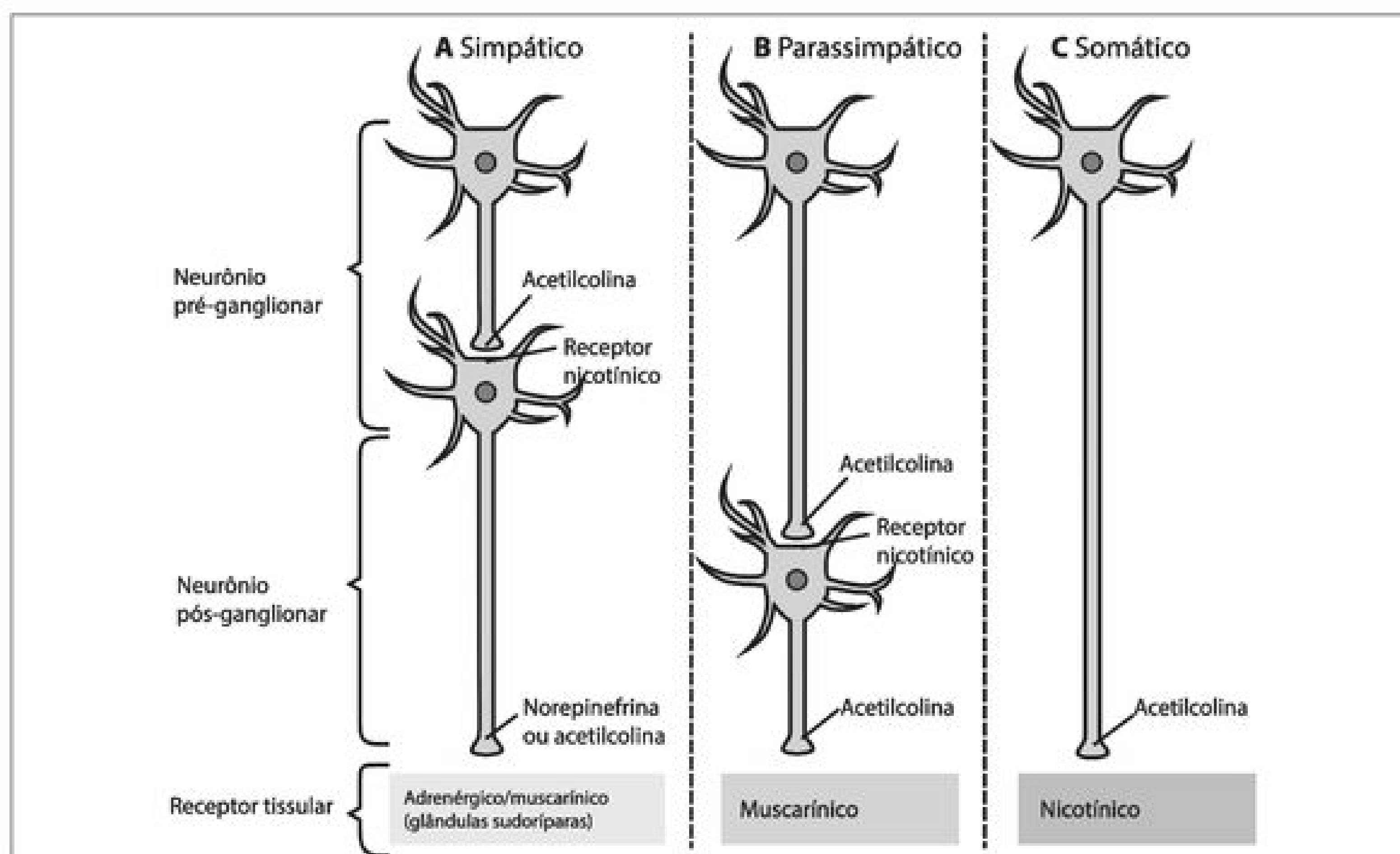


Figura 1. Neurônios simpático, parassimpático e somático.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

A membra pós-sináptica apresenta várias dobras que aumentam a superfície de contato da placa neural. O bloqueador da JNM leva à paralisia muscular, ou seja, é um relaxante muscular. Pode ser classificado como bloqueador central, aquele que tira o efeito da unidade motora (impede a condução do nervo somático ao músculo), e bloqueador periférico, aquele que age na JNM. O bloqueador periférico, em dose efetiva, age em toda e qualquer JNM, inclusive na respiratória, sendo, portanto, potencialmente fatal.

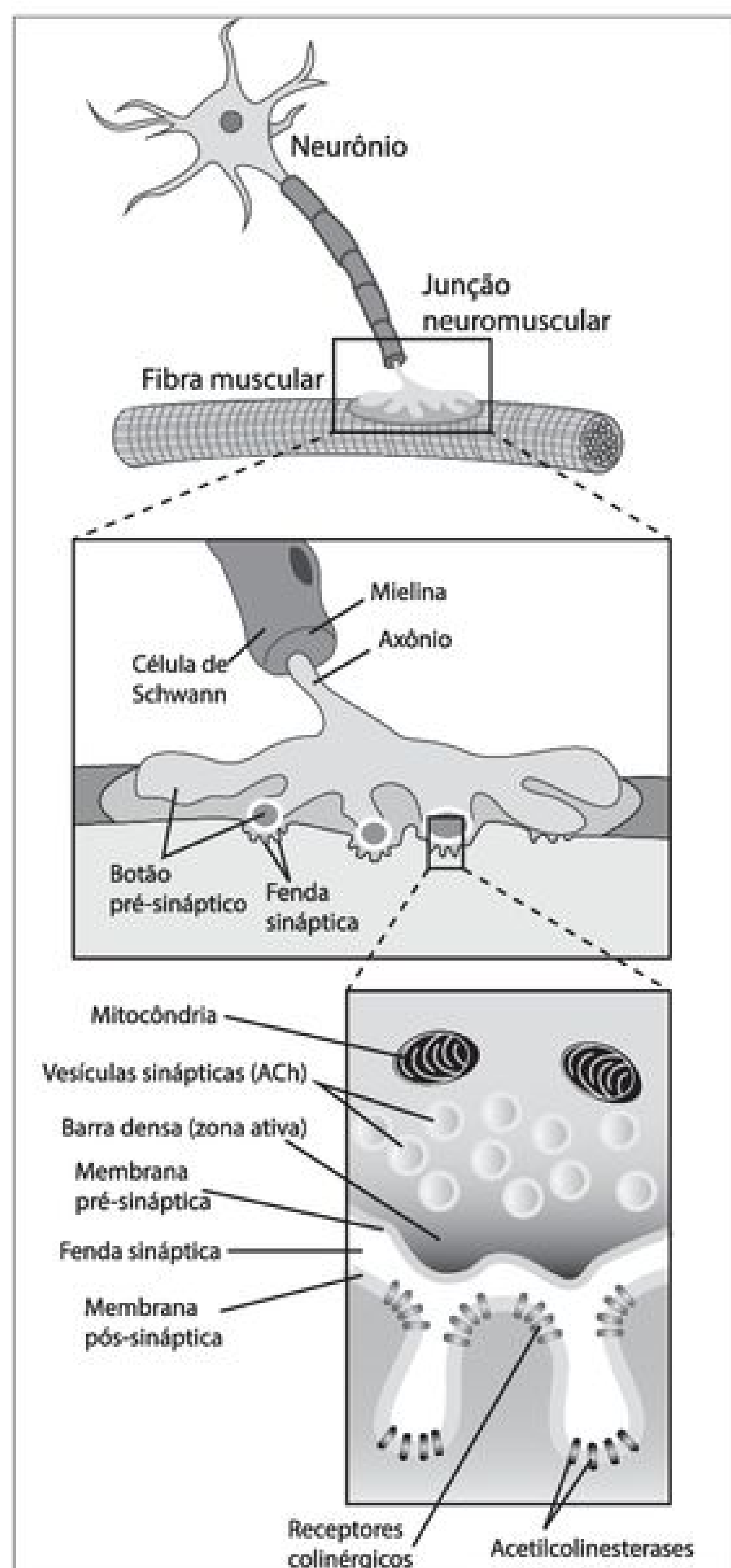


Figura 2. Placa neuromuscular.
Fonte: Goodman et al., 1996.

O neurônio colinérgico capta colina com alta afinidade por um transportador de colina. Esta é, então, acetilada pela colina acetiltransferase (CAT), utilizando acetilcoenzima A (AcCoA). Posteriormente, ela é armazenada em vesículas por meio de outro transportador. Por fim, a ACh sofre exocitose mediante aumento da concentração de cálcio intracelular, produzindo um potencial de ação de placa terminal (PEPS) no músculo e, caso alcance o limiar, gerará um potencial de ação e promoverá contração.

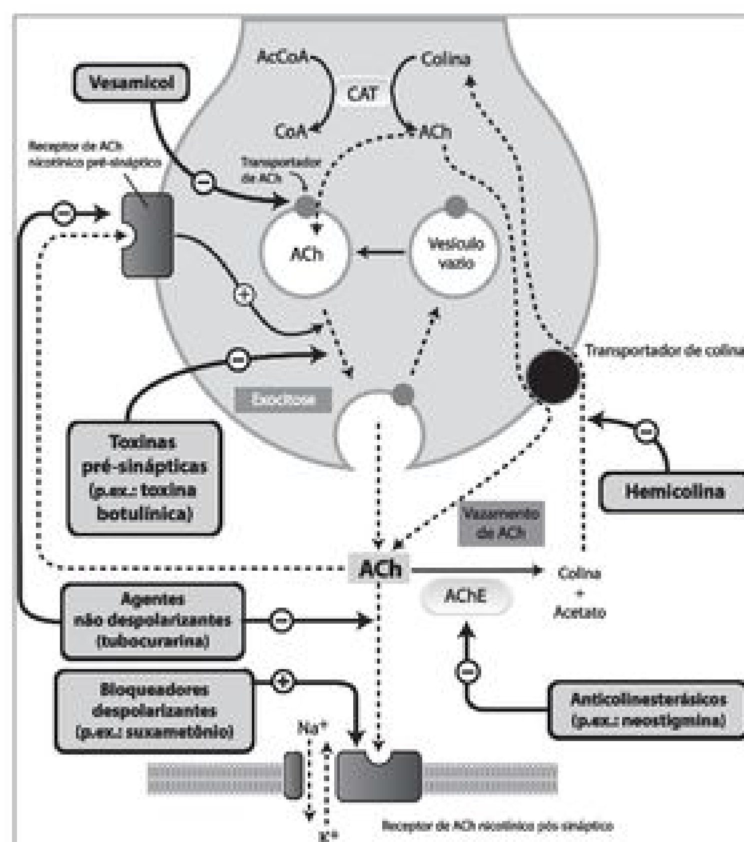


Figura 3. Bloqueadores da junção neuromuscular.
Fonte: Rang et al., 2012.

Cada etapa descrita, desde a captação de colina até a exocitose de ACh, pode ser modulada farmacologicamente, assim como se podem também bloquear os efeitos da ACh na membrana pós-sináptica.

FÁRMACOS QUE AFETAM A SECREÇÃO DE ACH

Os fármacos que afetam a secreção de ACh atuarão na captação (hemicolíneo), na estocagem (vesamicol) e na exocitose (toxina botulínica). Não há fármacos que atuem na CAT. Outros fatores como hipermagnesemia ou baixa concentração de cálcio intracelular também afetam a exocitose.

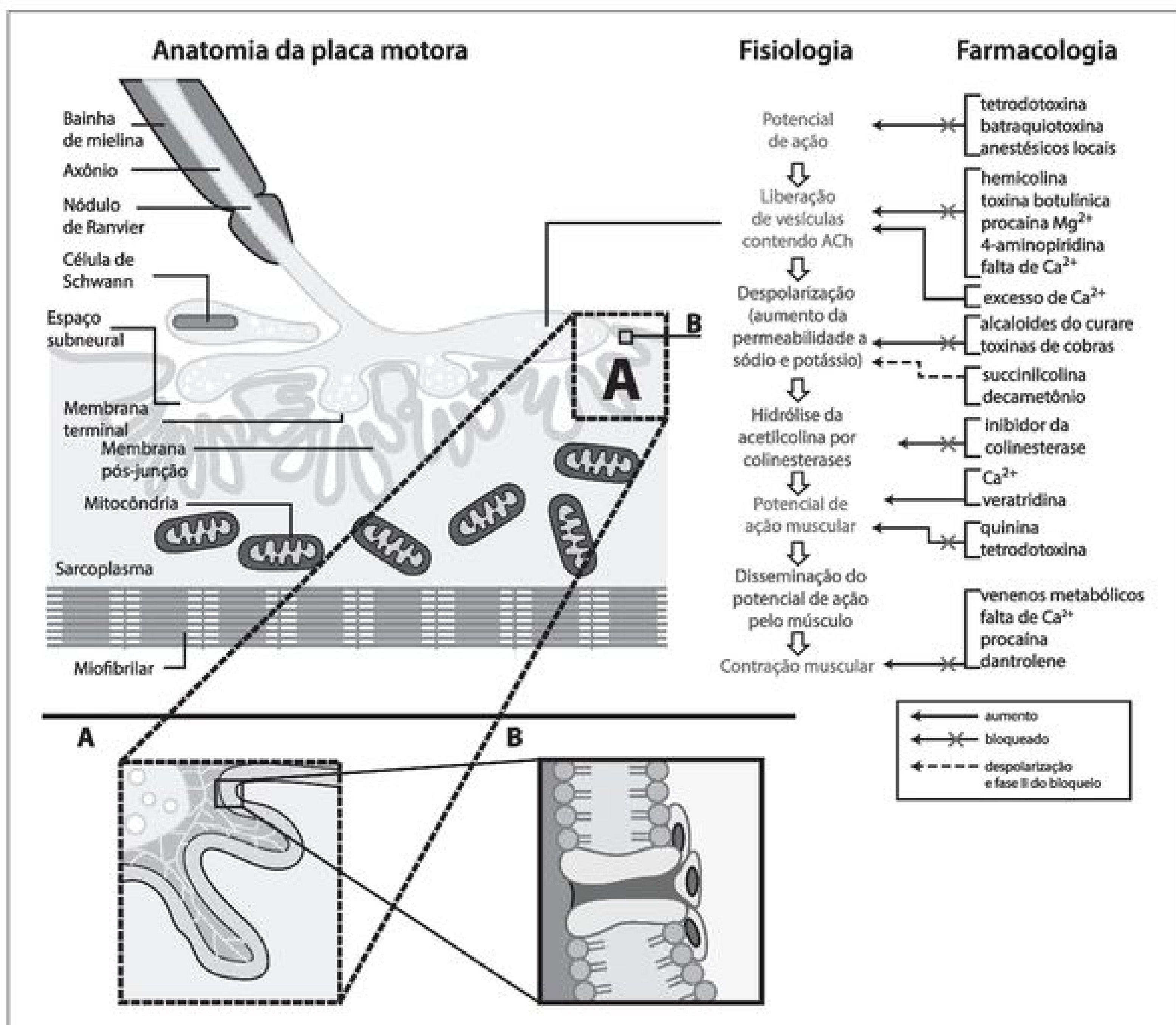


Figura 4. Alvos de ação de bloqueadores neuromusculares.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Hemicolíneos

Os hemicolíneos atuam na síntese de ACh por diminuírem a oferta de substrato (colina).

Vesamicol

O vesamicol atua na estocagem de ACh por inibir o transportador de ACh. Há certo *feedback* negativo que diminui a síntese de ACh.

Toxinas botulínicas

As toxinas botulínicas atuam na exocitose de ACh. De alguma forma, não se sabe ainda o mecanismo exato, elas diminuem a secreção de ACh. A hipótese mais aceita é a endocitose das toxinas, que apresentam atividade proteolítica para algumas proteínas implicadas no processo de exocitose.

Além de ser potencialmente fatal, se seu uso for local, inibe a contração muscular, sendo útil, por exemplo, no tratamento de blefaroespasmo, estrabismo e rugas de expressão (estética).

Hipermagnesemia e estreptomicina

O papel do magnésio ainda não está bem esclarecido. Contudo, a relação entre a concentração de cálcio e magnésio tem papel importante na exocitose de ACh, de forma que a hipermagnesemia diminui a secreção de ACh, e esse processo é revertido pelo aumento da concentração de cálcio.

Importante: a estreptomicina (aminoglicosídeo) tem efeito semelhante ao do magnésio.

BLOQUEADORES PÓS-SINÁPTICOS

Os bloqueadores pós-sinápticos atuam na membrana pós-sináptica, especificamente nos receptores de ACh.

História

O curare é uma substância que era utilizada por índios em combate e caça. Promovia paralisia muscular. Em 1850, Claude Bernard utilizou pinças de Galvani em seus experimentos. Utilizando essas pinças, promovia contração muscular por duas vias: estimulação pelo nervo (via nervo) ou estimulação direta no músculo (via direta ou via muscular). Caso se adicionasse curare, a contração via nervo era bloqueada, mas não a via direta. Ou seja, o músculo não era capaz de responder o estímulo neural. Caso se aplicasse curare no nervo, em uma região específica, a condução ocorria. Dessa forma, era possível inferir que havia algo entre o nervo e o músculo em que o curare agia (trata-se da JNM).

Em 1905, Langley, ao utilizar a nicotina, percebeu que ela promovia contração da musculatura esquelética. Caso adicionasse o curare, não ocorria ativação da musculatura. Dessa forma, criou o conceito de substância receptora. Além disso, pode-se dizer que o curare é um bloqueador competitivo do receptor nicotínico muscular (de forma reversível).

Em 1930, King isolou a d-tubocurarina com base no curare, permitindo seu uso na anestesiologia: paciente sob anestesia geral mantinha tônus muscular que dificultava a cirurgia. Assim, a d-tubocurarina intravenosa permitia o relaxamento muscular total. Obviamente, são necessárias a monitoração e a respiração artificial.

Em 1940, Smith propôs sua curarização sem anestésico local e evidenciou que sua ação era apenas de relaxante muscular, sem perda da consciência. Vale destacar que a d-tubocurarina apresenta nitrogênio quaternário, ou seja, não passa ao sistema nervoso central (SNC).

Classificação

Com o desenvolvimento da síntese orgânica, os bloqueadores neuromusculares foram sintetizados em laboratório. Há, basicamente, dois tipos de bloqueadores da JNM, os antagonistas competitivos reversíveis (não despolarizantes), como a galamina e o vecurônio, e os agonistas parciais (bloqueadores despolarizantes), como a succinilcolina e o decametônio.

Antagonistas competitivos reversíveis (não despolarizantes)

Os principais exemplos são a d-tubocurarina, uma benzilisoquinolina, e o pancurônio, um aminoesteroide. É importante destacar que seu mecanismo é reversível, ou seja, elevadas concentrações de ACh revertem o bloqueio.

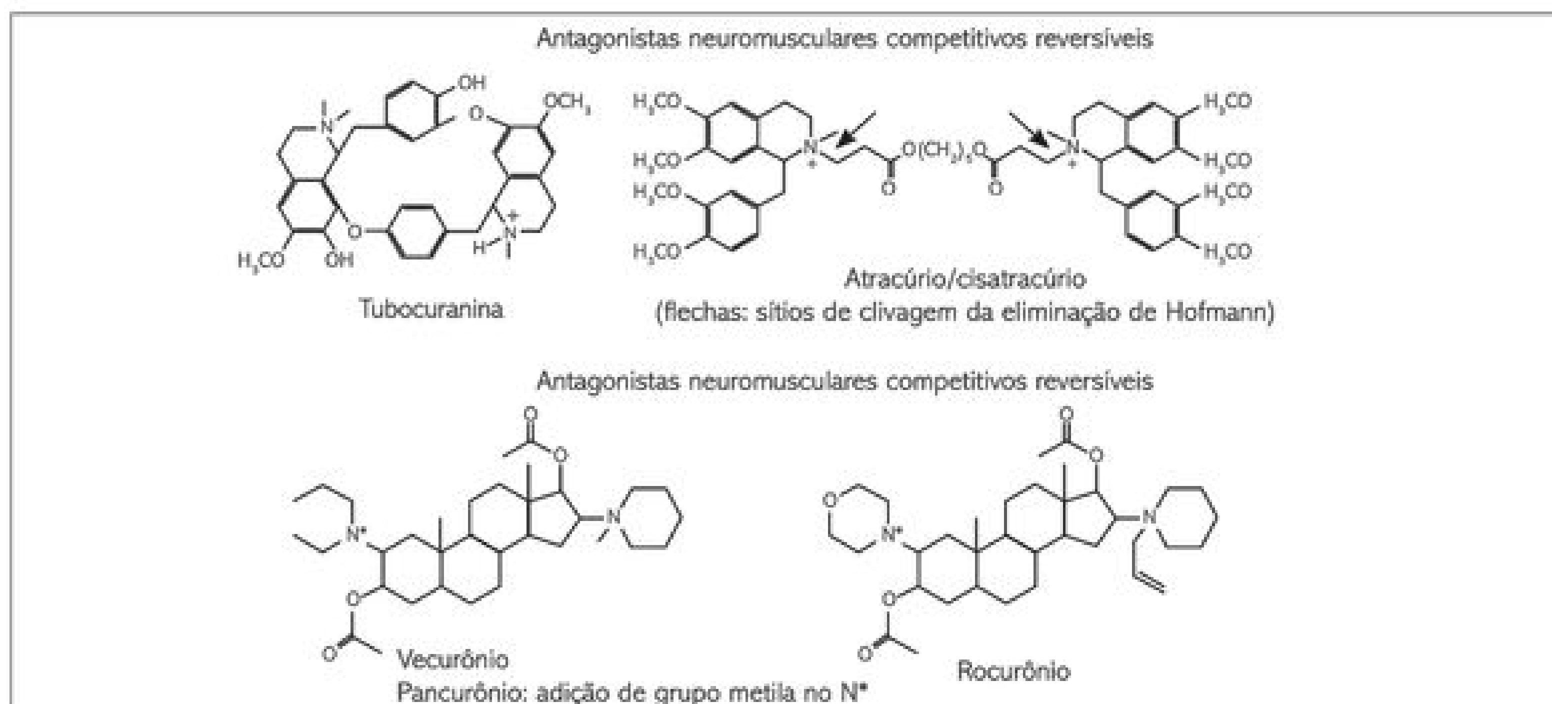


Figura 5. **Estrutura química dos bloqueadores pós-sinápticos não despolarizantes de junção neuromuscular.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

Bloqueadores despolarizantes (agonistas parciais)

Os principais exemplos são a succinilcolina e o decametônio. A succinilcolina destaca-se, ainda hoje, por produzir paralisia muscular de ação rápida. Precedendo esse efeito, ela ativa a musculatura (promove fasciculações).

A succinilcolina é semelhante à ACh e liga-se ao receptor nicotínico muscular ativando-o. No entanto, não é degradada pela AChE e, dessa forma, não ocorre repolarização, ou seja, ela mantém a célula muscular despolarizada impedindo novas contrações (bloqueio por despolarização). Isso não ocorre com a ACh em situações normais, porque ela é rapidamente degradada pela AChE. De uma forma mais molecular, a succinilcolina mantém o canal para sódio na conformação inativa.

FACILITADORES DA JNM

São drogas que estimulam a contração. Os melhores exemplos são os anticolinesterásicos (p.ex., neostigmina). No excesso de ACh, pode ocorrer bloqueio semelhante à succinilcolina. Além disso, os anticolinesterásicos revertem o bloqueio competitivo.

Exemplo: caso se faça um bloqueio com d-tubocurarina, pode-se utilizar um anticolinesterásico para aumentar a concentração de ACh na JNM e, assim, deslocar o antagonista competitivo resultando em diminuição do bloqueio. Dessa forma, um anticolinesterásico diminui o bloqueio competitivo.

Entretanto, caso se utilize um anticolinesterásico para reverter um bloqueio por despolarização, ocorrerá o extremo oposto: o bloqueio será intensificado. Isso ocorre em razão da ação semelhante da ACh em excesso. Dessa forma, um anticolinesterásico reforça o bloqueio despolarizante.

Caso se utilize neostigmina para reverter bloqueio neuromuscular por antagonista competitivo, pode-se estimular o parassimpático (hipersalivação, bradicardia, aumento da motilidade do trato gastrointestinal, esvaziamento vesical, miose, etc.). Assim, é de boa conduta atropinizar o paciente primeiro,

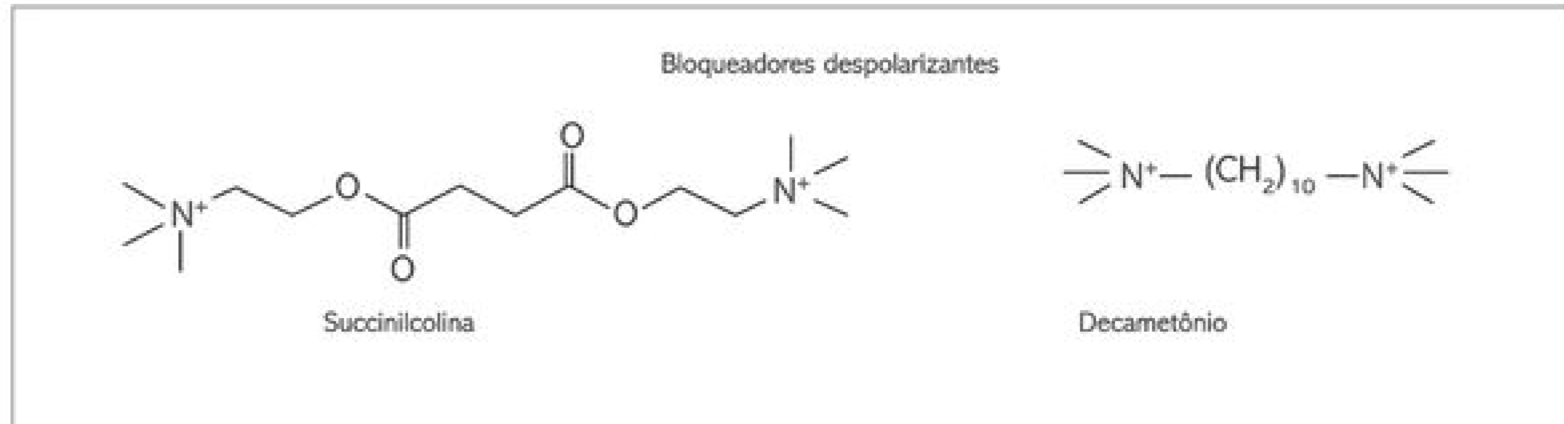


Figura 6. Estrutura química dos bloqueadores despolarizantes.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tabela 1. Comparação dos agentes bloqueadores não despolarizantes e despolarizantes da junção neuromuscular

Efeito	Não despolarizante	Despolarizante
Efeito após administração prévia de agente bloqueador competitivo da JNM	Aditivo	Antagônico
Efeito após administração prévia de agente bloqueador despolarizante da JNM	Sem efeito ou antagônico	Sem efeito ou aditivo
Efeito na placa motora	Aumento do limiar de ativação da ACh; sem despolarização	Parcial; despolarização persistente
Efeitos excitatórios iniciais no músculo	Nenhum	Fasciculações transientes
Resposta muscular à estimulação tetânica durante bloqueio parcial	Contração fraca sustentada	Contração bem sustentada

Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

para bloquear efeitos colaterais de estimulação do parassimpático.

Nota: o sugammadex é uma droga relativamente recente, utilizada para reverter os efeitos da succinilcolina e análogos (p.ex., rocurônio). Seu mecanismo de ação é o antagonismo químico, pois essa droga "captura" a molécula do bloqueador despolarizante em seu interior, impedindo sua ação.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Raffa RB, Rawls S, Beyzarov E. Netter's illustrated pharmacology. Teterboro: Icon Learning, International Student Edition, 2004.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

21

ANESTÉSICOS LOCAIS

HISTÓRIA E ESTRUTURA QUÍMICA

- 1884 – Koller (aluno de Freud que estudava os efeitos psicodinâmicos da cocaína): instilou solução de cocaína em sua conjuntiva, fato que permitia encostar agulha em seu olho sem sentir dor.
- 1905 – síntese da procaína (droga semelhante à cocaína).
- 1940 – síntese da lidocaína.

Essas substâncias são alcaloides e, portanto, características básicas. Apresentam dois estados: o neutro (apolar, molecular) e o iônico/catiônico (polar, hidrofílico). De forma geral, possuem uma extremidade com radical amino e outra com anel benzênico. A maioria dos radicais amino é terciária, ou seja, pode ser protonada permitindo essa alteração de carga. A cadeia intermediária da estrutura dessas moléculas, em geral, é composta por um éster ou por uma amida.

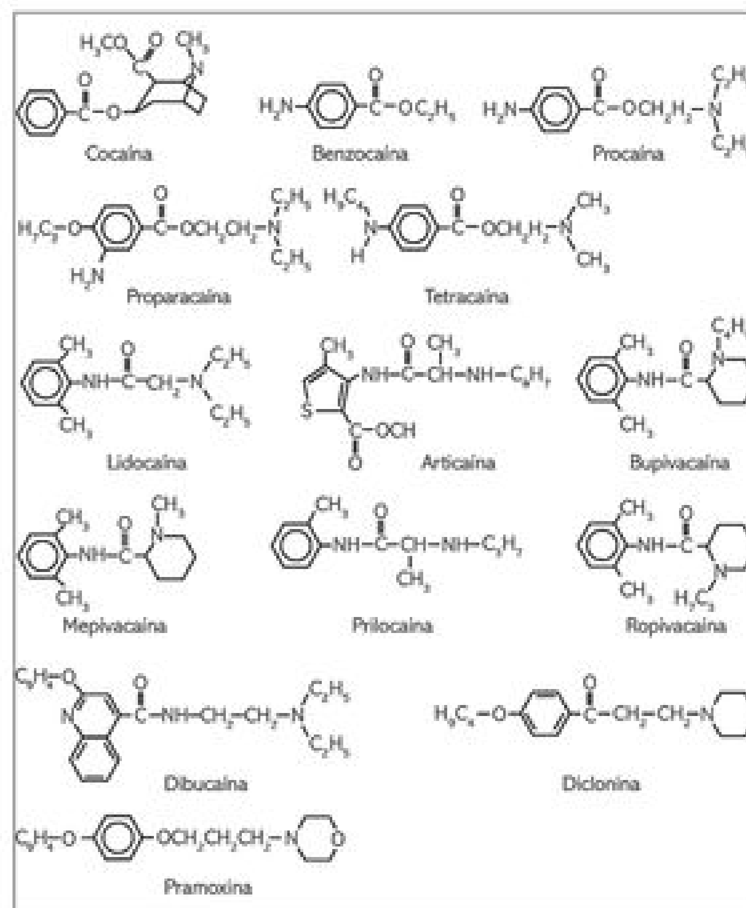


Figura 1. Estrutura química de anestésicos locais.
Fonte: Goodman et al., 1996.

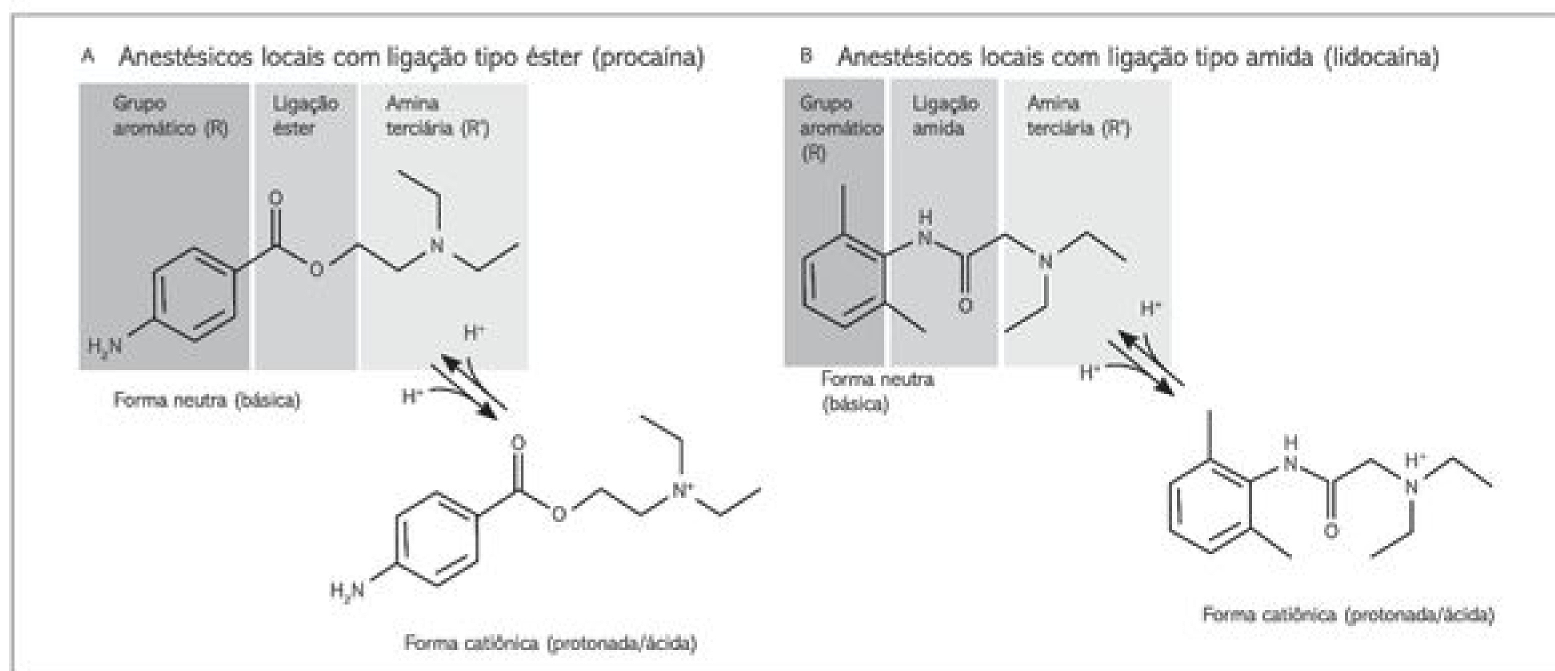


Figura 2. Estrutura química de anestésicos locais: forma neutra e catiônica.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

MECANISMO DE AÇÃO

O anestésico local (AL) é uma substância que, fundamentalmente, bloqueia a condução nervosa, ou seja, impede a condução do potencial de ação. Especificamente, o AL atua no canal para sódio voltagem-dependente de forma reversível. Não raramente, é dado em associação com um vasoconstritor – norepinefrina (NE) ou adrenalina – por diminuir o aporte sanguíneo e, assim, diminuir a absorção e a eliminação do AL (ou seja, preserva a droga no local). Como efeitos colaterais, há o bloqueio da musculatura respiratória e do miocárdio, que são fatais.

Como os AL apresentam dois estados, surge a pergunta: qual deles de fato bloqueia o canal para sódio? Vários estudos foram feitos e, inicialmente, tinha-se como regra que quanto mais lipossolúvel fosse a droga, mais potente ela era. Ou seja, poder-se-ia pensar que a forma neutra é a ativa. Estudos posteriores utilizando axônios gigantes de lula mostraram que AL catiônicos (permanentemente) não eram capazes de bloquear a condução nervosa caso estivessem presentes no meio exterior. Contudo, caso fossem injetados no interior da fibra nervosa, o bloqueio ocorria. Disso, pode-se concluir que a forma catiônica bloqueia o canal pelo interior e que a forma neutra permite a entrada da droga na célula.

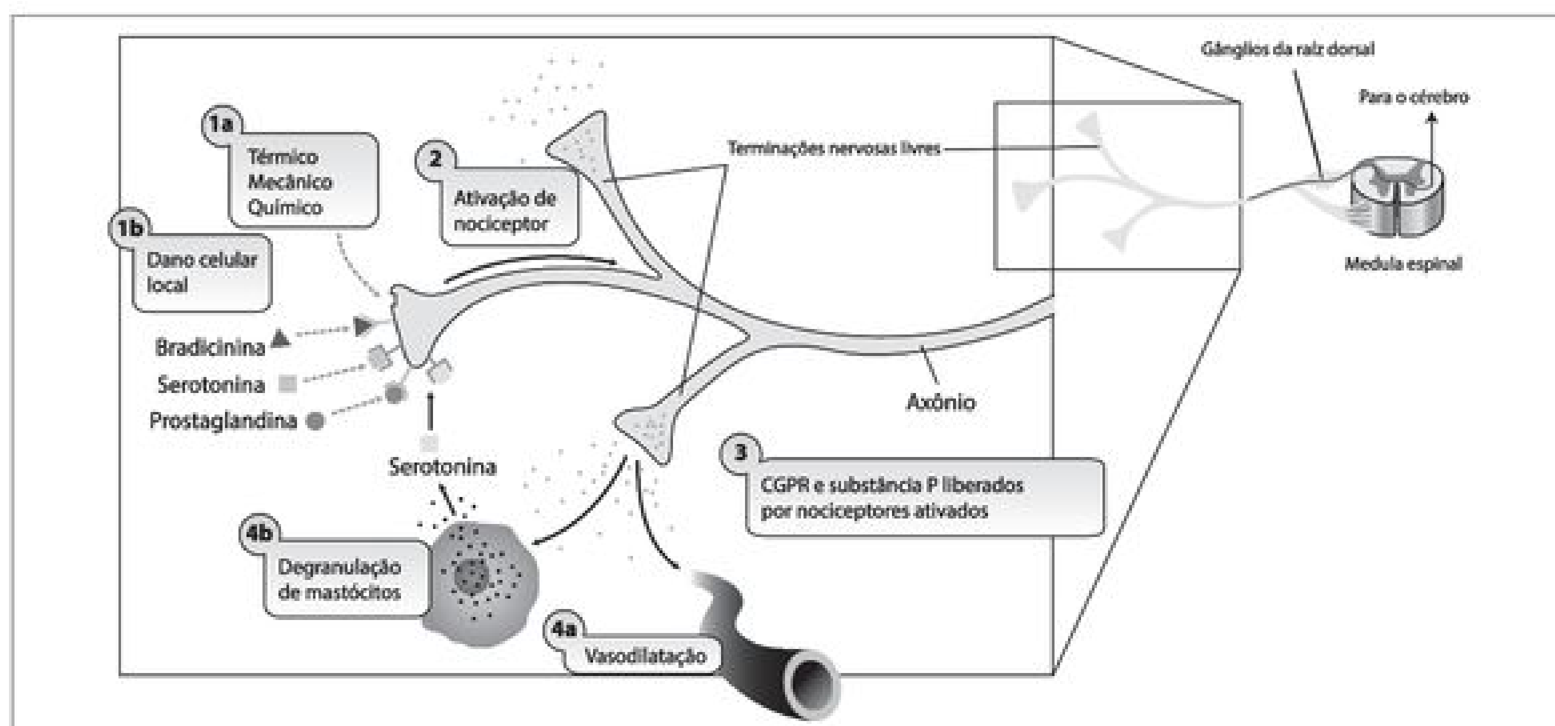


Figura 3. Via da dor – ativação de fibras C.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

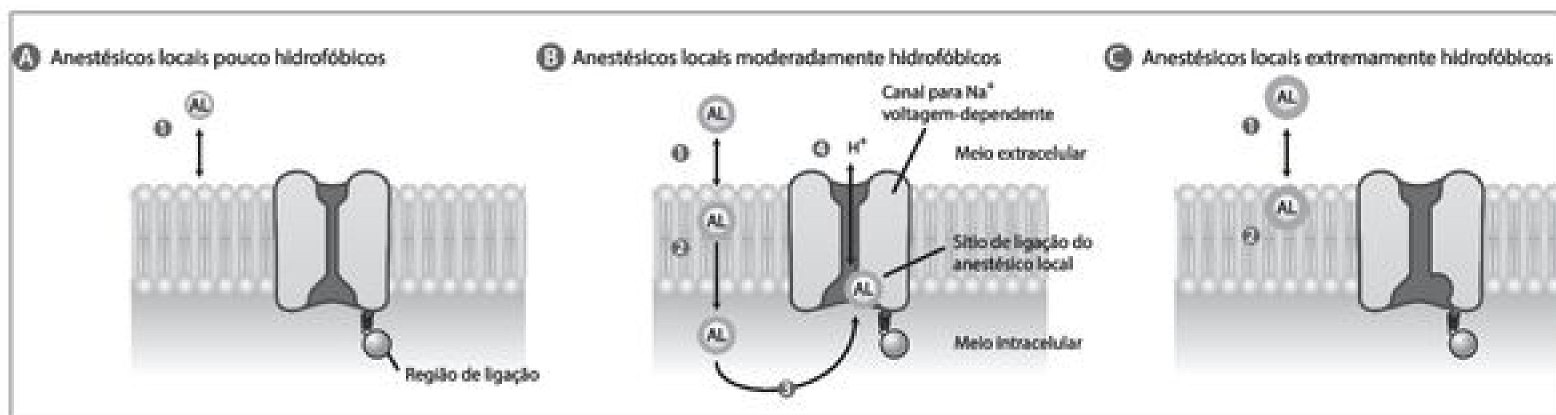


Figura 4. **Efeito para lipossolubilidade nos anestésicos locais.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

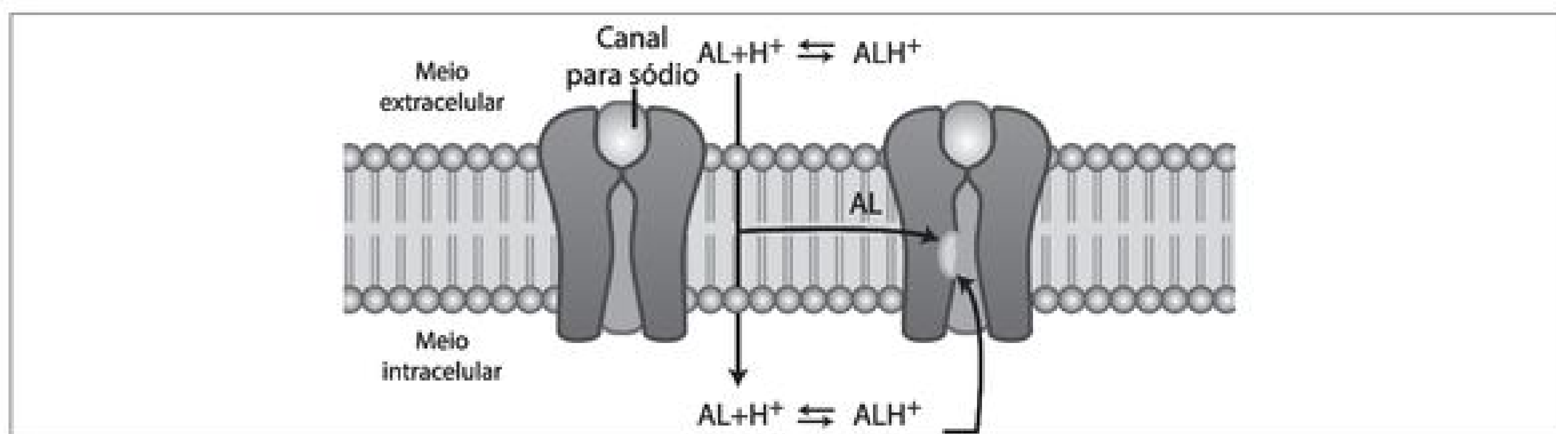


Figura 5. **Mecanismo de ação dos anestésicos locais.**
Fonte: Katzung et al., 2010.

De forma mais simples, o AL pode entrar na célula por uma via hidrofílica ou por uma via hidrofóbica. Por exemplo, a benzocaína, molécula mais apolar, usa preferencialmente a via hidrofóbica. Já a lidocaína usa a via hidrofílica.

FATORES QUE MODIFICAM O EFEITO ANESTÉSICO LOCAL

Há ao menos três fatores que modificam o efeito anestésico local e são descritos a seguir.

pH

O pH, como explicitado no Capítulo 3 – "Farmacocinética", influencia muito na absorção de fármacos. Como os anestésicos locais, em sua a maioria, são básicos, em pH elevado (alcalino) eles são mais bem absorvidos e, portanto, apresentam maior efeito. Vale lembrar que, para o anestésico chegar ao seu local de ação, ele deve passar por várias camadas (Figura 6).

No abscesso, local em que há grande acúmulo purulento, o pH é mais baixo (ácido) e, portanto, o AL está principalmente na forma ionizada, sendo menos absorvido.

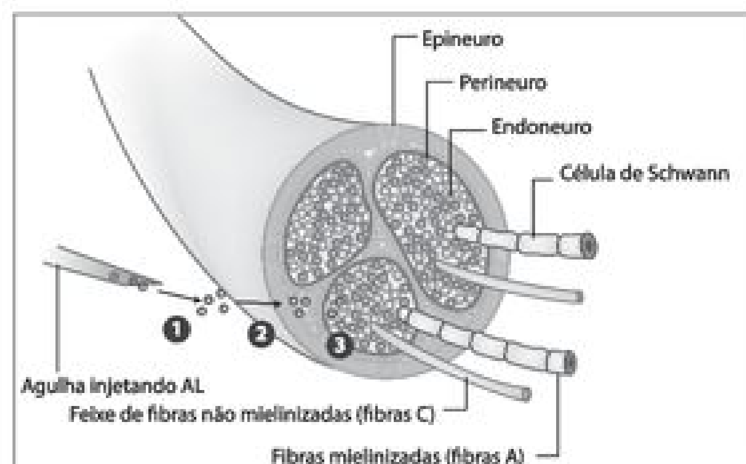


Figura 6. **Estrutura de nervo – caminho percorrido até o neurônio.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Tipo de fibra nervosa

Há vários tipos de fibras nervosas em um nervo. A Figura 6 ilustra bem isso. Cada tipo de fibra apresenta um calibre diferente (A > B > C) e quantidade de mielina diferente.

A primeira sensação perdida pelo efeito do AL é a dolorosa e depois o tato; no outro extremo, a condução motora. Isso se deve ao mecanismo de ação do AL. Para ser efetivo, deve entrar na fibra nervosa e neutralizar certa área da fibra para bloquear a condução do potencial de ação. Na fibra menor, a

distância internodal é pequena e, então, é necessário menos AL. Crê-se que seja necessário neutralizar uma área equivalente a 2 distâncias internodais.

Nota: os AL agem mais rapidamente em fibras mielinizadas do que em não mielinizadas. No entanto, o fator diâmetro é fundamental.

Frequência de estimulação

Quanto mais rápida a frequência de estimulação, mais rápido o efeito do AL se instala. Isso se deve a maior afinidade do AL pelas conformações aberta e inativada do canal de sódio. Quanto maior a frequência de estimulação, mais rápida é a circulação de um mesmo canal para sódio entre esses três estados e, portanto, maior a chance do AL ligar-se ao canal.

MODALIDADES DE ANESTESIA REGIONAL

Na prática clínica (principalmente na anestesiologia), os anestésicos locais são utilizados na anestesia regional (em oposição à anestesia geral). Há várias formas de se anestesiar regionalmente:

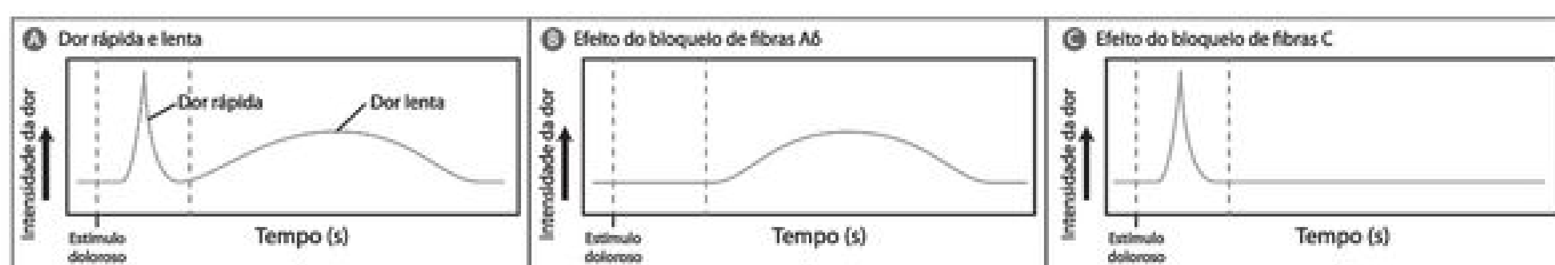


Figura 7. **Efeito de uso de anestésicos locais sobre a condução elétrica nervosa.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Tabela 1. **Suscetibilidade ao bloqueio de fibras nervosas**

Classificação	Localização anatômica	Mielina	Diâmetro (μm)	Velocidade de condução (m/s)	Função	Sensibilidade clínica ao bloqueio
Fibras A						
Aα	Aferente para e eferente de músculos e articulações	Sim	6 a 22	10 a 85	Motora e propriocepção	+
Aβ						++
Aγ	Eferentes para fusos musculares	Sim	3 a 6	15 a 35	Tônus muscular	++
Aδ	Raízes sensitivas e nervos periféricos aferentes	Sim	1 a 4	5 a 25	Dor, temperatura, tato	+++
Fibras B	Simpático pré-ganglionar	Sim	<3	3 a 15	Vasomotora, motilidade de vísceras, sudorese, piloereção	++++
Fibras C						
Simpáticas	Simpático pós-ganglionar	Não	0,3 a 1,3	0,7 a 1,3	Vasomotora, motilidade de vísceras, sudorese, piloereção	++++
Raíz dorsal	Raízes sensitivas e nervos periféricos aferentes	Não	0,4 a 1,2	0,1 a 2	Dor, temperatura, tato	++++

Fonte: Goodman et al., 1996.

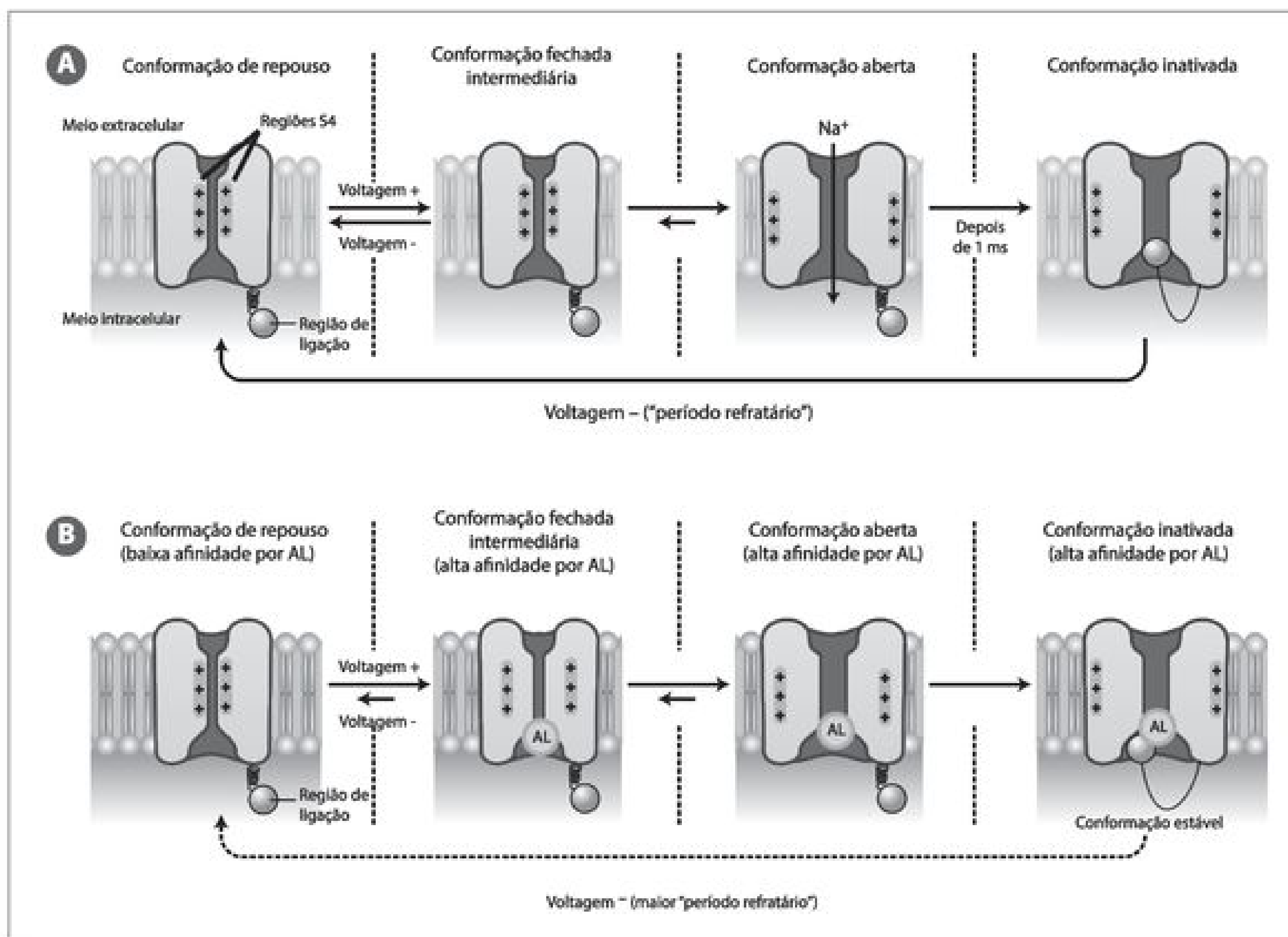


Figura 8. **Mecanismo de ação dos anestésicos locais – efeito da frequência de ativação.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

- Tópico – gel ou pomada contendo AL; utilizado por dentistas, na introdução de sonda vesical ou creme para queimaduras.
- Infiltrativo:
  - de campo;
  - de tronco (troncular);
  - de plexo (plexular);
- Anestesia raquidiana (raquianestesia) – no espaço subaracnóideo (no liquor).
- Anestesia peridural (ou epidural) – deposição do AL aquém da dura-máter; evita cefaleia pós-raquianestesia, mais localizada.

BIBLIOGRAFIA

1. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesth Prog 2006; 53:98-109.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

22

ANESTÉSICOS GERAIS

INTRODUÇÃO

A anestesia é a perda de toda e qualquer modalidade sensorial. Especificamente em relação à anestesia geral, é necessário haver indução de inconsciência. Além disso, outros efeitos são esperados: analgesia, relaxamento muscular (ausência de reflexos musculares), imobilidade, manutenção de reflexos vitais e reversibilidade do processo anestésico.

- Morton: utilizou éter etílico para indução de anestesia.
- Simpson: uso de clorofórmio para reduzir dor no parto. Sendo considerada dor divina, entrou em celeuma com a Igreja, só obtendo sucesso por receber apoio da Rainha Vitória ("anestesia da Rainha").
- Óxido nitroso (N_2O) – gás hilariante.

FASES DA ANESTESIA

Da administração da droga até a anestesia plena, algumas fases típicas ocorrem. Isso é mais marcado com o éter etílico (indução anestésica longa) do que para outros anestésicos, sendo que o processo dura cerca de 20 minutos ao todo. Embora o anestésico geral (AG) seja sempre depressor do sistema nervoso central (SNC), na sua administração a pessoa fica mais agitada (semelhante à primeira fase da intoxicação alcoólica).

- Primeira fase: analgesia – consciente.
- Segunda fase: delírio – amnésia: fase de estimulação, o paciente fica agitado, hipertenso, taquicárdico e taquipneico.
- Terceira fase: anestesia cirúrgica.
- Quarta fase: paralisia bulbar – depressão dos reflexos vitais.

No processo de anestesia, o limite é a terceira fase. O excesso de anestésico pode levar à fase quatro, que é grave e letal. As três primeiras fases são agrupadas como "indução anestésica". Atualmente, há a pré-anestesia, que contém depressores centrais (benzodiazepínicos e antipsicóticos) que levam a uma fase de indução anestésica mais suave e requer menor uso de AG.

A anestesia apresenta, de forma resumida, três fases: indução, manutenção e recuperação. No trapézio da Figura 1, a base representa um eixo temporal; o primeiro lado, ascendente, a indução anestésica; o platô representa a manutenção; e o último lado, descendente, a recuperação. Em preto, está esquematizada a curva para o éter e, em cinza, para o

N_2O. É importante observar que a indução é mais rápida para o N_2O do que para o éter, assim como a recuperação.

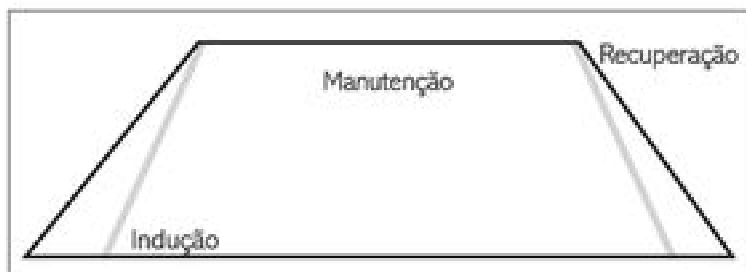


Figura 1. **Fases da anestesia: indução, manutenção e recuperação.**
Preto: éter etílico; cinza: N_2O.

Essa diferença se deve à solubilidade dos AG em sangue. Quanto mais solúvel, maior o tempo de indução. Este é o caso do éter, que requer mais tempo (e mais droga) para saturar o sangue e atingir concentrações adequadas no SNC. O halotano, outro AG, tem solubilidade intermediária a esses dois. A melhor grandeza que explica a indução anestésica é o coeficiente de partição sangue-gás: para o éter, o valor é ao redor de 12; para o N_2O, 0,5; e para o halotano, 2,5. Assim, são necessárias cerca de 24 vezes de éter em relação a N_2O para se induzir a anestesia no mesmo tempo.

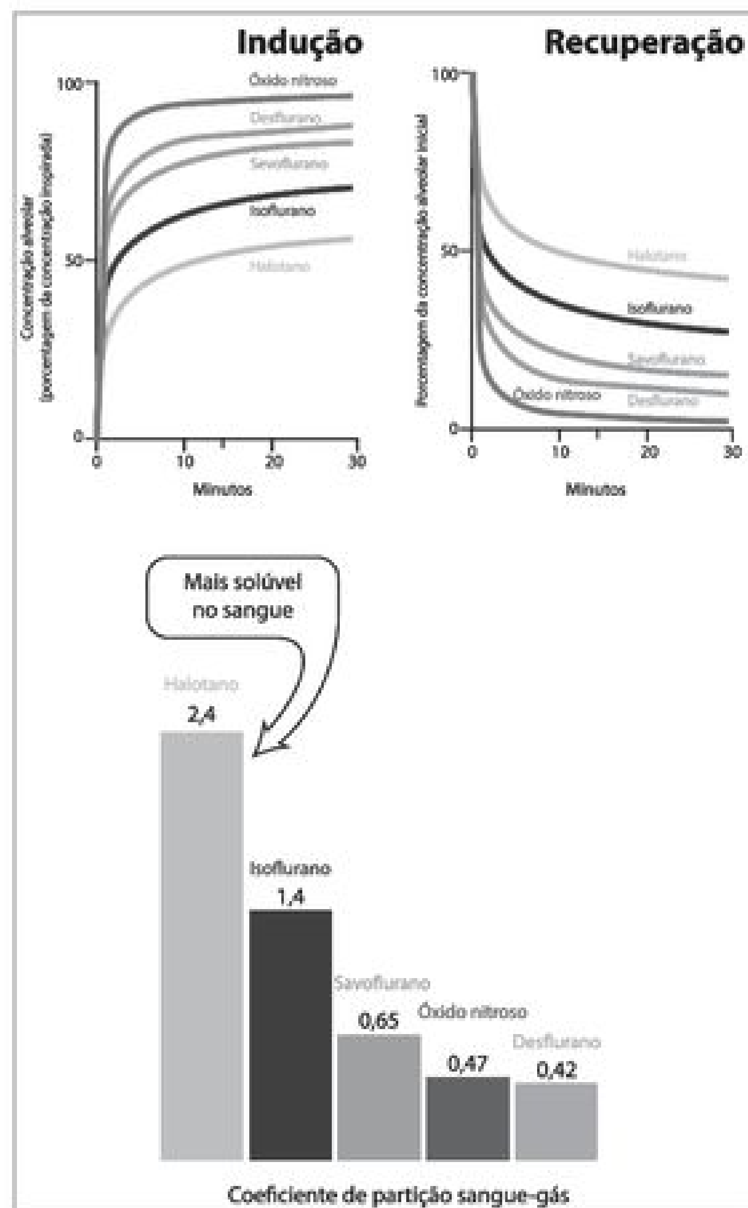


Figura 3. **Comparação entre vários anestésicos gerais da indução e da recuperação e coeficiente de partição sangue-gás.**
Fonte: Harvey, 2008.

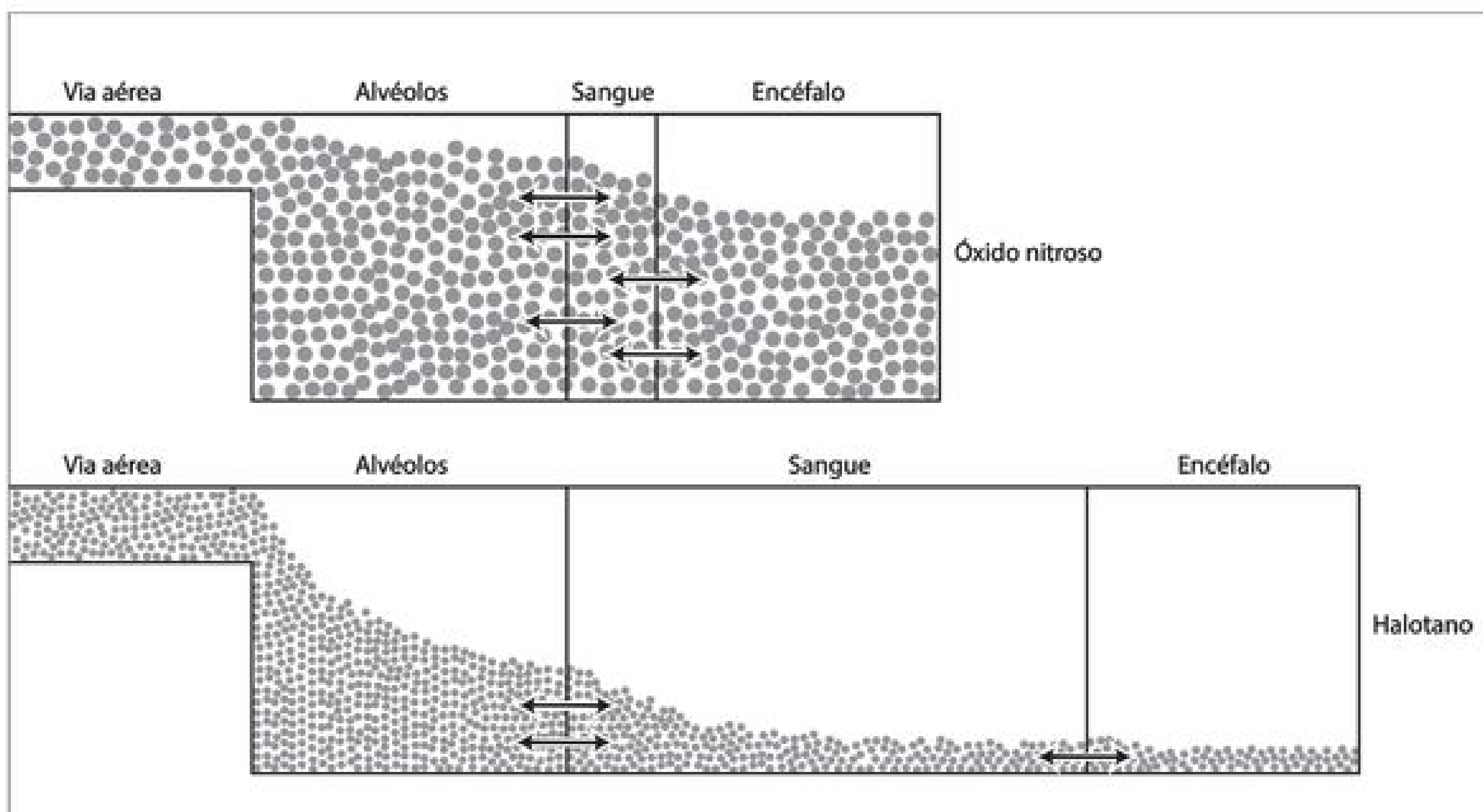


Figura 2. **Comparação da solubilidade e tempo de indução anestésica entre óxido nitroso (N_2O) e halotano.**
Fonte: Rang et al., 2012.

Contudo, embora o N_2O induza mais rapidamente à anestesia, o éter é mais potente. A potência de um AG é dada pela lipossolubilidade. Antigamente, acreditava-se que o AG atuava na fase lipídica da membrana plasmática. Nos dias atuais, crê-se que eles atuem em sítios hidrofóbicos (bolsões hidrofóbicos) de proteínas plasmáticas, como o receptor GABAérgico. A melhor grandeza que explica a potência anestésica é o coeficiente de partição óleo-gás. Se a substância for muito lipofílica, o valor é elevado. Para o éter, vale 60; para o N_2O, 2,5; e para o halotano, 200 (ou seja, é o mais potente entre esses três mencionados).

O índice de potência anestésica (CAM – concentração alveolar mínima) indica a concentração em que 50% dos pacientes não respondem a estímulos dolorosos. Existe importante correlação entre o coeficiente óleo-gás e a CAM.

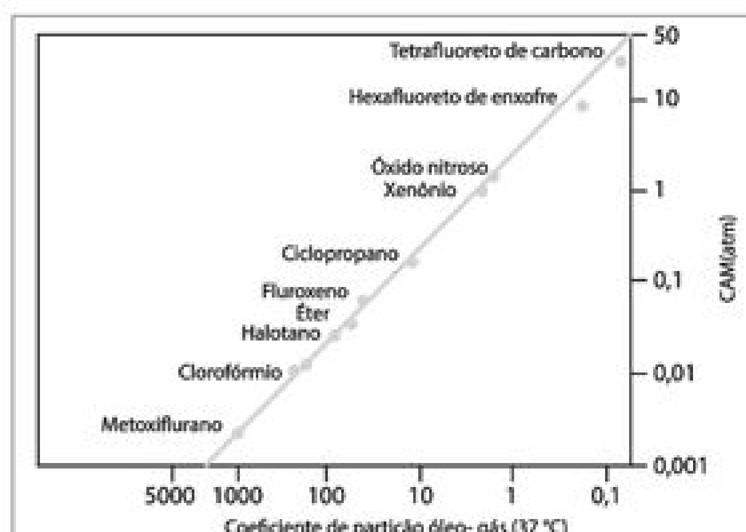


Figura 4. **Relação entre o CAM e o coeficiente de partição óleo-gás.**
Fonte: Rang et al., 2012.

Nota: anestésicos halogenados podem produzir hipertermia maligna em pacientes com defeito genético na regulação de cálcio muscular. Os sinais são: taquicardia, hipertensão, rigidez muscular, hipertermia, hipercalemia e acidose. O mecanismo é a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. A melhor droga a se utilizar nesse caso é o dantrolene, que impede a saída de cálcio do retículo.

ANESTÉSICOS GERAIS ENDOVENOSOS

Os AG apresentados anteriormente neste capítulo eram administrados na forma inalatória. O tiopental, o propofol e a quetamina são exemplos de AG endovenosos. O mecanismo de ação do tiopental e do propofol é reforçar a inibição GABAérgica, enquanto o da quetamina é bloquear a excitação glutamatérgica (NMDA).

Tiopental (barbitúrico)

O tiopental é muito lipossolúvel, de forma que o paciente dorme logo após a injeção da droga ("na ponta da agulha"). No entanto, da mesma forma que a indução é extremamente rápida, a recuperação também o é. Dessa forma, a manutenção anestésica deve ser feita com AG inalatórios. Infelizmente, não se consegue realizar injeções subsequentes com sucesso, em razão do acúmulo da substância e da redistribuição física no tecido adiposo.

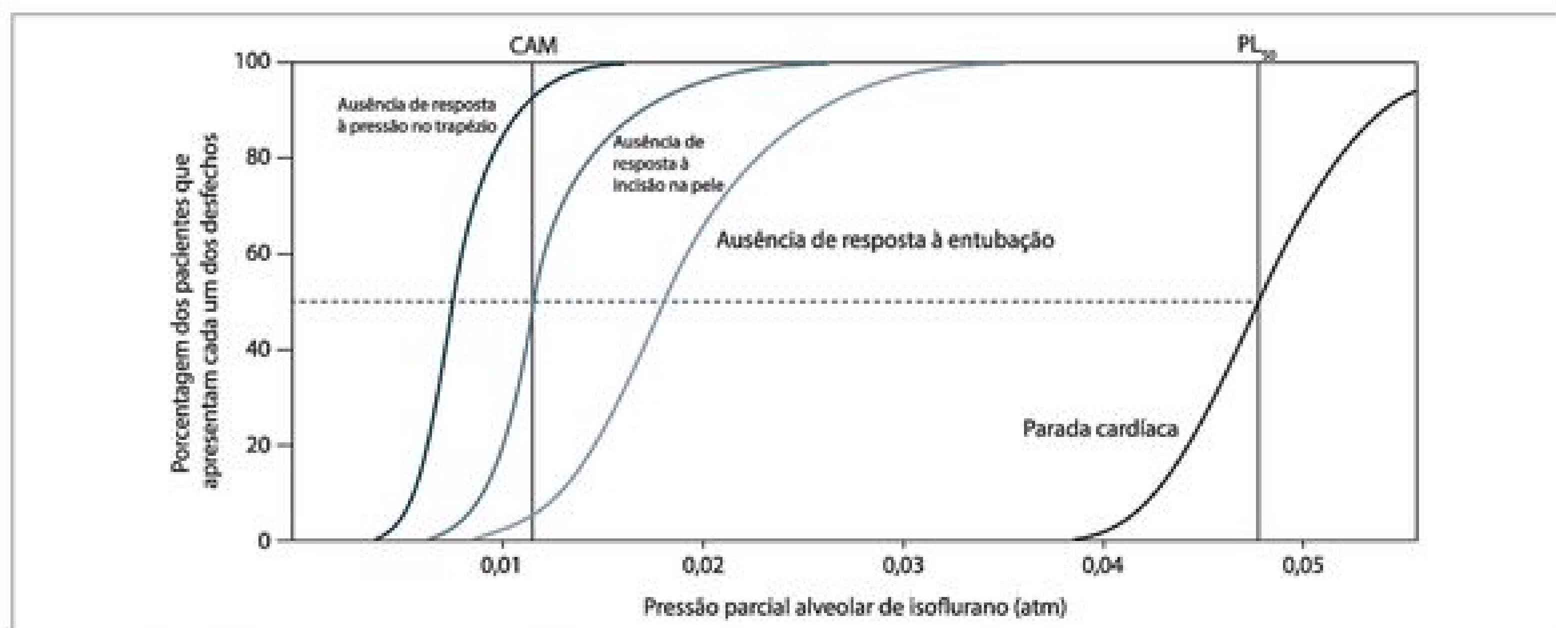


Figura 5. **Desfechos anestésicos do isoflurano conforme sua pressão parcial alveolar.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

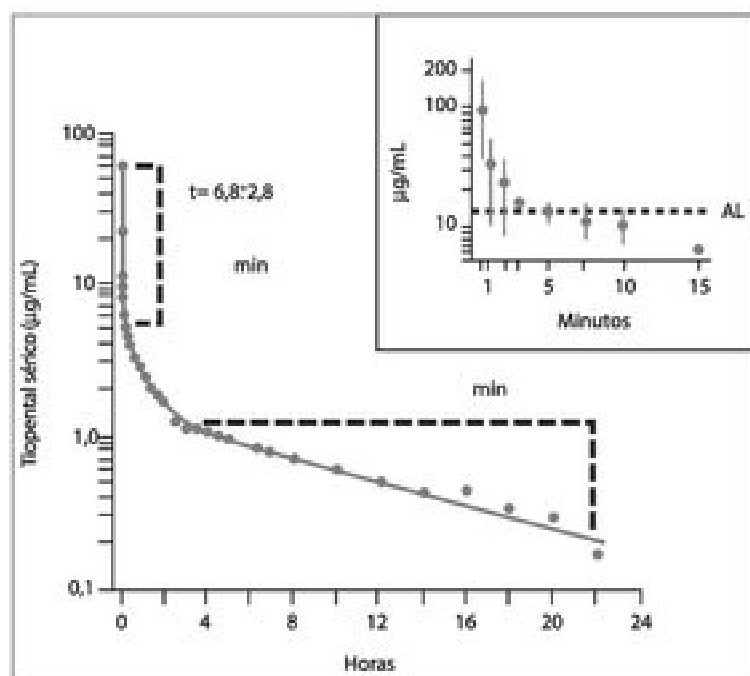


Figura 6. Concentração plasmática do tiopental após sua administração.

Fonte: Goodman et al., 1996.

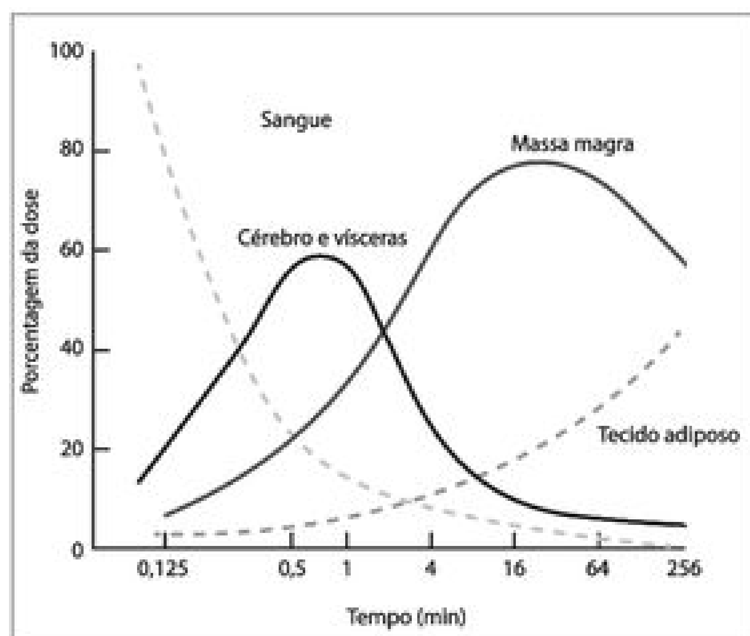


Figura 7. Redistribuição física do tiopental.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Nota: ao injetar pela via EV, o tiopental vai ao SNC e o deprime rapidamente. Com a recirculação, o tecido adiposo absorve a droga, a concentração plasmática cai e o paciente acorda. Como acumulou no tecido adiposo, com o tempo vai para a circulação, mas em concentração subanestésica (ressaca barbitúrica). Trata-se apenas de redistribuição física.

Propofol

O propofol é uma droga de ação semelhante ao tiopental, com ação rápida, mas metabolização também muito rápida (meia-vida em torno de 4 a 8 minutos). A diferença em comparação com o tiopental é o sucesso em realizar administrações subsequentes de *bolus* de propofol sem perda do efeito terapêutico.

Quetamina

A quetamina leva a um estado de anestesia dissociativa, caracterizada por analgesia profunda, em que o paciente fica alheio ao meio externo, mas é capaz de seguir ordens externas (cooperação). Pode ocasionar sonhos vívidos (alucinação). Eventualmente, diz-se que as alucinações ocorrem menos em crianças, por isso dá-se a elas a preferência à utilização dessa droga.

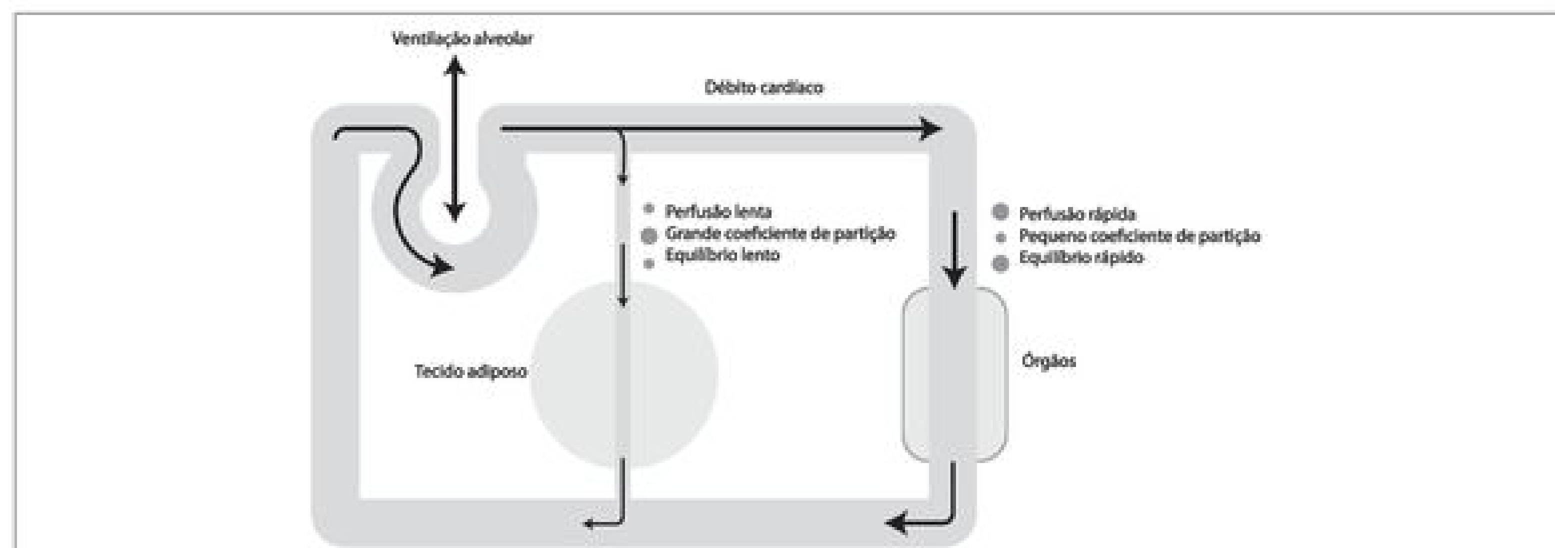


Figura 8. Mecanismo de redistribuição de anestésicos gerais.
Fonte: Rang et al., 2012.

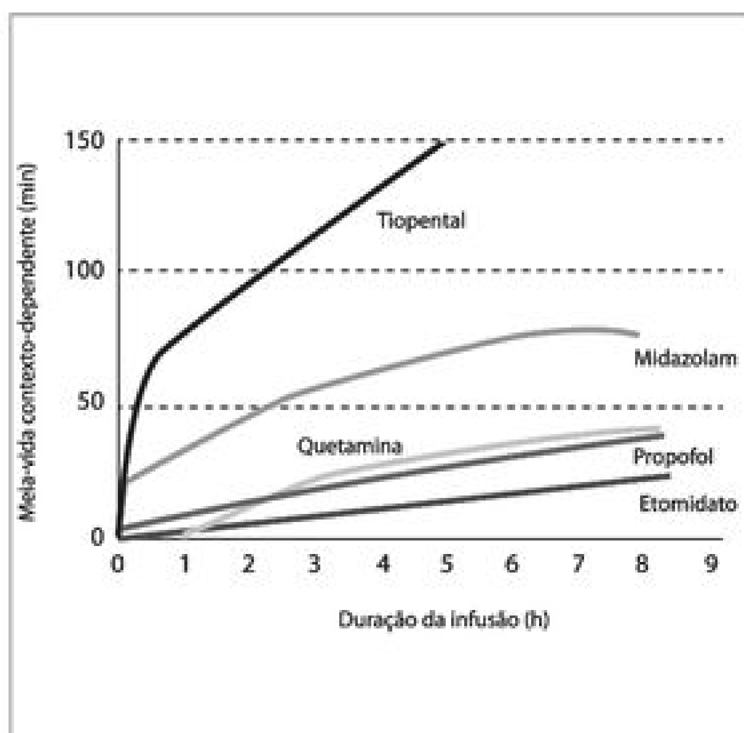


Figura 9. Comparação do tempo de meia-vida de vários anestésicos conforme a duração da infusão.
Fonte: Katzung et al., 2010.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. N Engl J Med 2010; 363:2638-50.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

23

FARMACOLOGIA DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE

INTRODUÇÃO

O eixo entre hipotálamo e adeno-hipófise é bastante complexo e coordena vários sistemas. O hipotálamo sintetiza e secreta vários hormônios na circulação portal que regulam as células hipofisárias. As substâncias hipotalâmicas que atuam na hipófise anterior são: hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), hormônio liberador de GH (GHRH), hormônio liberador de ACTH/corticotrofina (CRH), somatostatina e dopamina. Todos esses são estimulatórios, com exceção da somatostatina, que inibe o somatotrofo, o tireotrofo e o lactotrofo, e da dopamina, que inibe o lactotrofo. Outro ponto importante de se conhecer é que o TRH estimula, em elevada concentração, o lactotrofo.

EIXO DO GH

O GH é produzido pelo somatotrofo na hipófise e apresenta várias substâncias que atuam nele, seja estimulando (GHRH, Ghrelina*), seja inibindo (somatostatina, IGF-1). O GH age no fígado e em outros órgãos-alvo, como músculos e ossos, produzindo IGF-1 (*insulin-like growth hormone* 1). É importante destacar que o IGF-1 tem uma fração livre e uma fração ligada a proteínas transportadoras, como a IGFBP-3 (*insulin-like growth hormone binding protein* 3). A secreção de GH ocorre em picos, que são mais intensos no período noturno, durante o sono. Os efeitos do GH e IGF-1 são mostrados na Tabela 1.

* Em português realmente é grelina, mas nessa grafia perde-se o sentido, pois Ghrelina dá sua função: liberação de GH.

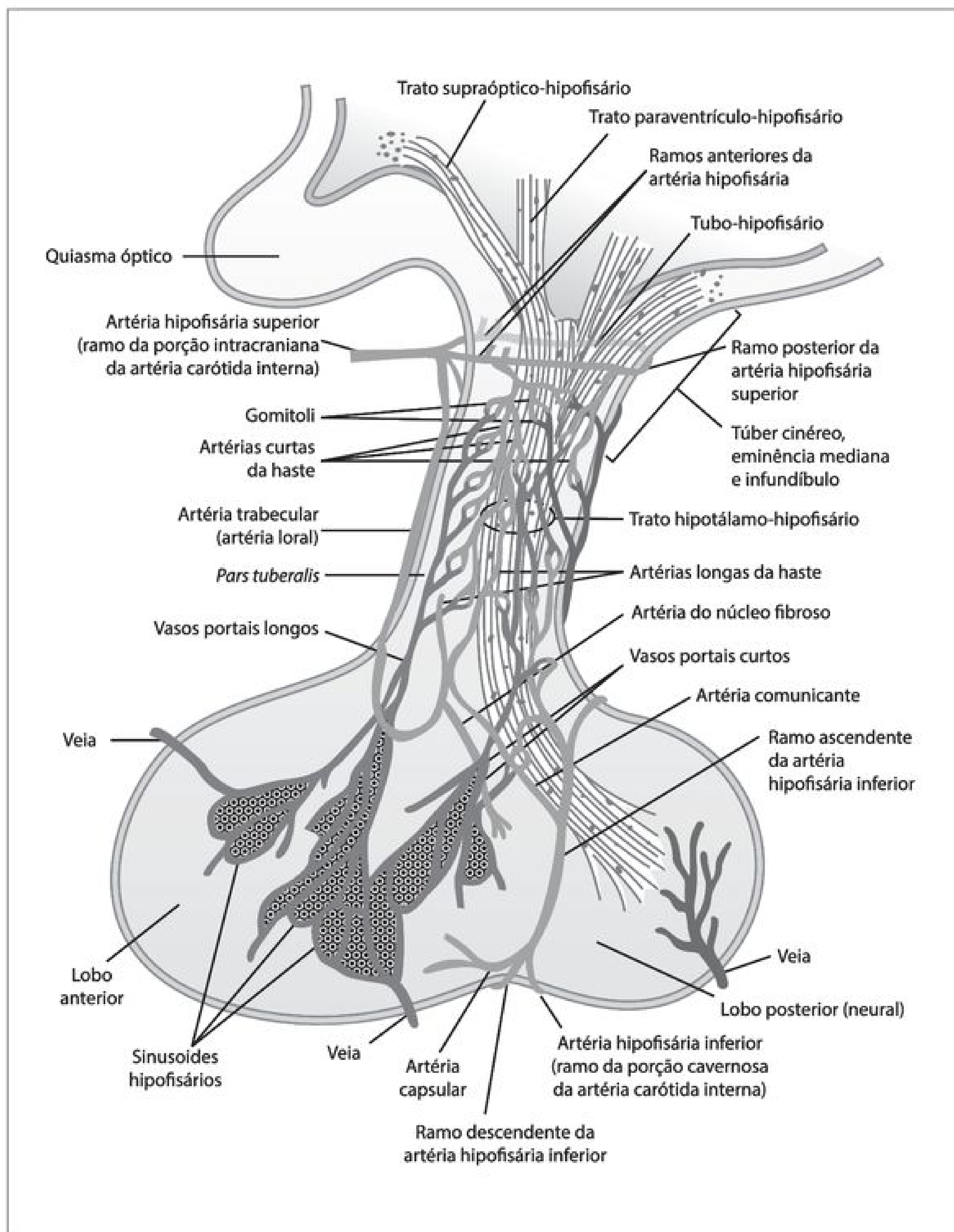


Figura 1. **Sistema porta-hipofisário.**
Fonte: Melmed et al.

Tabela 1. Eixos hipotálamo-hipofisários

Tipo celular	Fator hipotalâmico estimulatório	Fator hipotalâmico inibitório	Hormônios hipofisários liberados	Órgão-alvo principal	Hormônios produzidos pelos órgãos-alvo
Somatotrofo	GHRH (ghrelina)	Somatostatina	GH	Fígado Cartilagem	IGF
Lactotrofo	TRH	Dopamina Somatostatina	PRL	Glândula mamária	Nenhum
Tireotrofo	TRH	Somatostatina	TSH	Tireoide	T3 e T4
Corticotrofo	CRH	Nenhum conhecido	ACTH	Córtex adrenal	Cortisol, androgênios
Gonadotrofo	GnRH	Nenhum conhecido	LH e FSH	Gônadas	Estrogênio Progesterona Testosterona

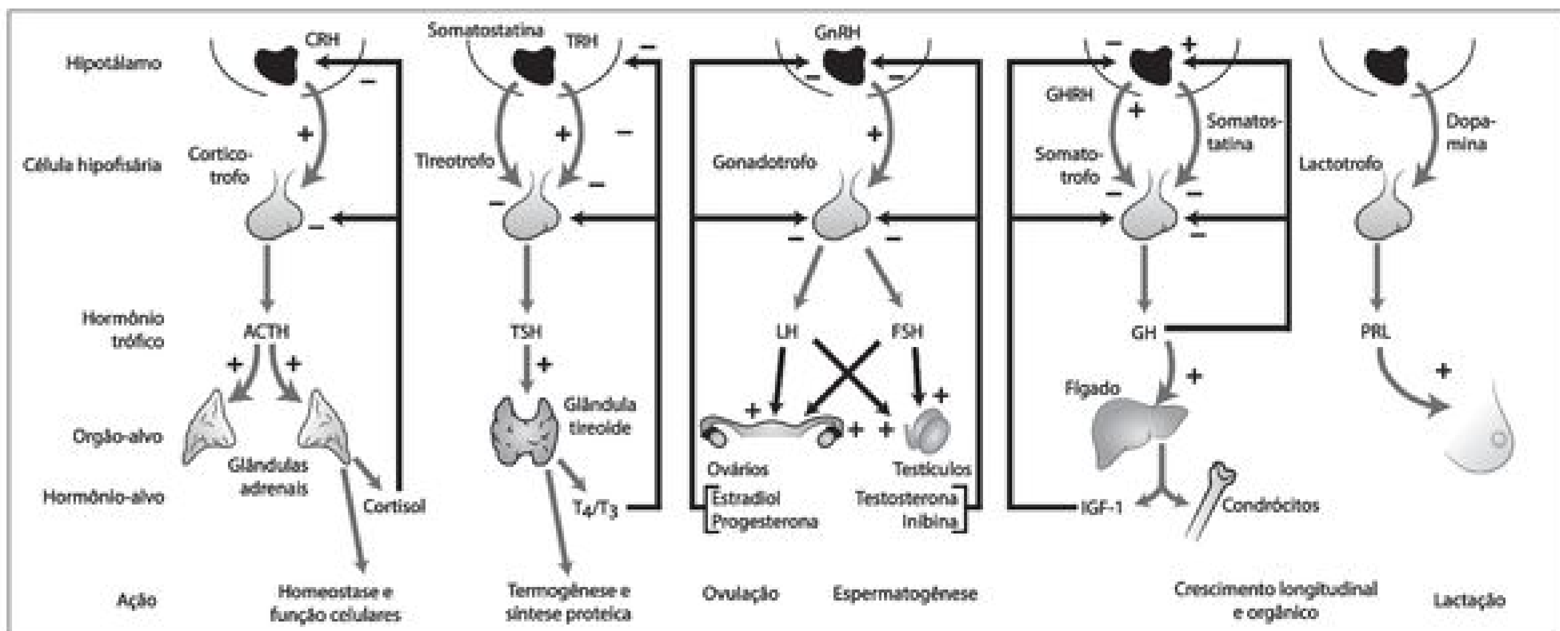


Figura 2. Eixos controlados pelo hipotálamo e hipófise.
Fonte: Melmed et al., 2011.

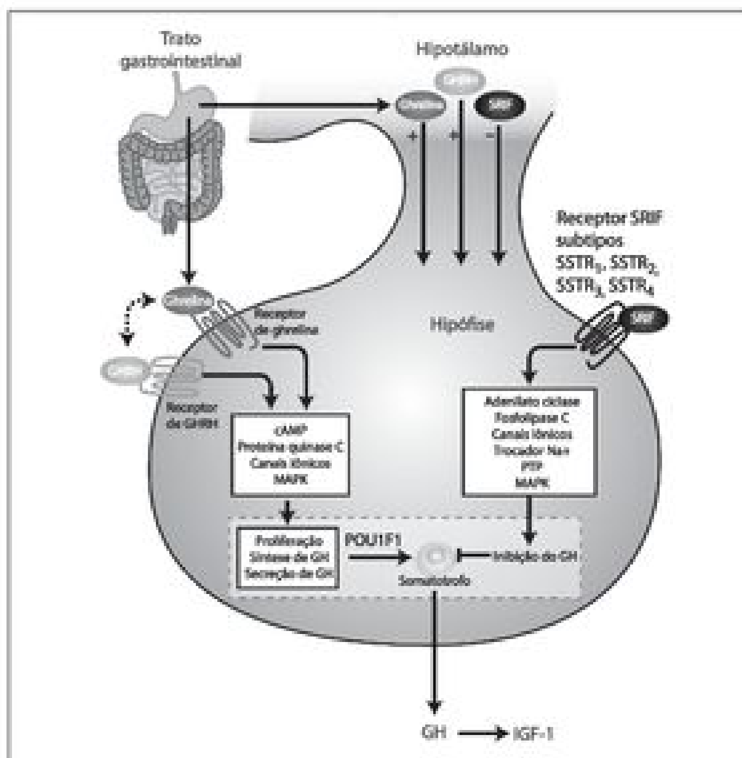


Figura 3. Fatores que influenciam na secreção de GH.
Fonte: Melmed, 2009.

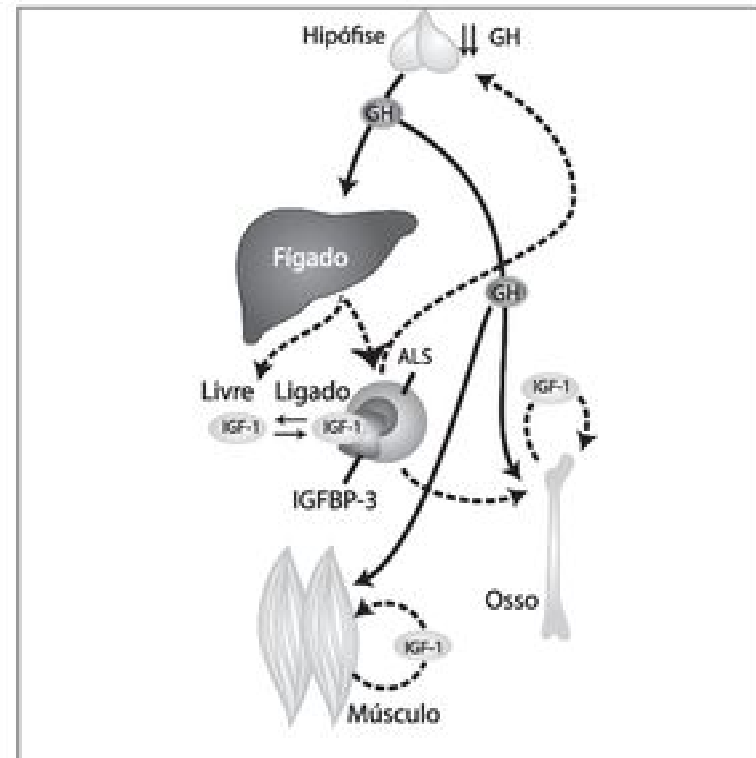


Figura 4. Fisiologia do GH.
Fonte: Roith et al., 2001.

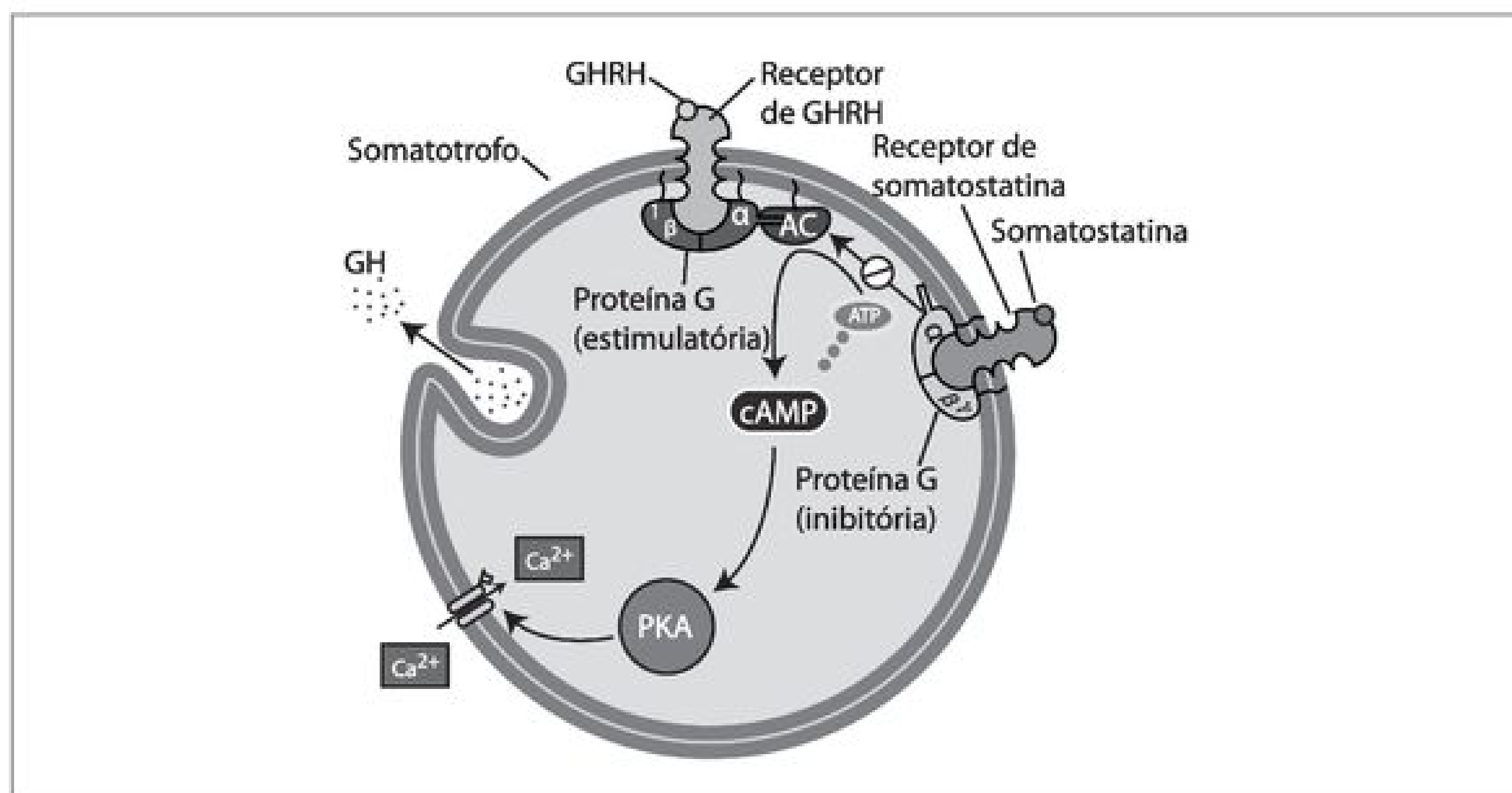


Figura 5. Mecanismos intracelulares de secreção de GH.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

Polipeptídeo GH de 191 aminoácidos

Locus cromossômico	17q
Estimuladores	GHRH, GHS
Inibidores	SRIF, IGF-1, ativinas
Alvos	Fígado, ossos, outros tecidos
Efeitos tróficos	Produção de IGF-1 Indução de crescimento Antagonismo insulínico
Níveis normais na circulação durante o dia	<0,5 µg/L

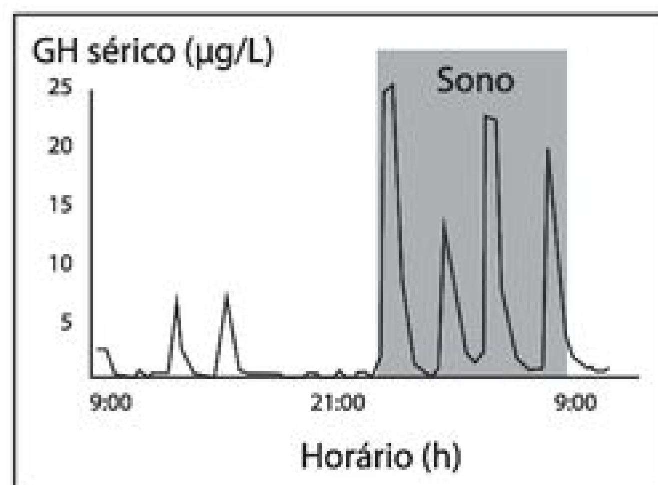


Figura 6. Características do GH e padrão de secreção ao longo do dia.
Fonte: Melmed, 2006.

Tabela 2. Efeitos do GH e do IGF-1

GH	IGF-1
Síntese e secreção de IGF-1	Inibe secreção de GH
Crescimento (epífise de longos ossos)	Crescimento balanceado de todos os tecidos
Aumento de lipólise e oxidação de lipídios	Inibidor da apoptose, estimula proliferação celular (G1→S)
Estimula a síntese proteica	Estimula a síntese proteica
Antagoniza a insulina (hiperglicemiante)	Hipoglicemiante
Retenção de sódio, água e fosfato	No osso, efeito anabólico

Acromegalia

A acromegalia (cujo termo provém do grego e significa extremidades grandes) é análoga ao gigantismo: a diferença se dá pela idade em que a doença ocorre. Na criança e no adolescente, o excesso de GH promove crescimento dos ossos longos, levando ao gigantismo; no adulto, com as epífises já fechadas, ocorrem efeito anabólico do osso e crescimento generalizado dos tecidos. Há diversas causas de acromegalia, mas são três as principais: excesso primário de GH (p.ex., tumor hipofisário produtor de GH), excesso de GH extra-hipofisário (p.ex., iatrogenia, uso de "bombas") e excesso de GHRH (p.ex., tumor hipotalâmico ou extra-hipotalâmico produtor de GHRH). Em qualquer mecanismo, há grande excesso de GH em relação ao paciente normal, com abolição do padrão secretório em picos e predomínio noturno.

Na grande maioria das vezes (95%) ocorre por um adenoma hipofisário. Dessa forma, a cirurgia é a melhor forma de solucionar o problema. No entanto, até a realização da cirurgia ou em casos de difícil solução cirúrgica, há o tratamento farmacológico, que é feito utilizando análogos de somatostatina, agentes dopaminérgicos e antagonistas de GH (pegvisomanto).

Análogos de somatostatina

A somatostatina deve ser administrada por via parenteral, pois, sendo peptídica, é clivada no trato gastrointestinal. Além disso, por possuir tempo de meia-vida curto, sua utilização não é prática. Apresenta 28 aminoácidos, mas apenas uma sequência de 8 aminoácidos basta para apresentar atividade: octraetídio (é útil decorar a sequência de aminoácidos mostrada na Figura 9). Essa substância é ativa por via oral e apresenta tempo de meia-vida

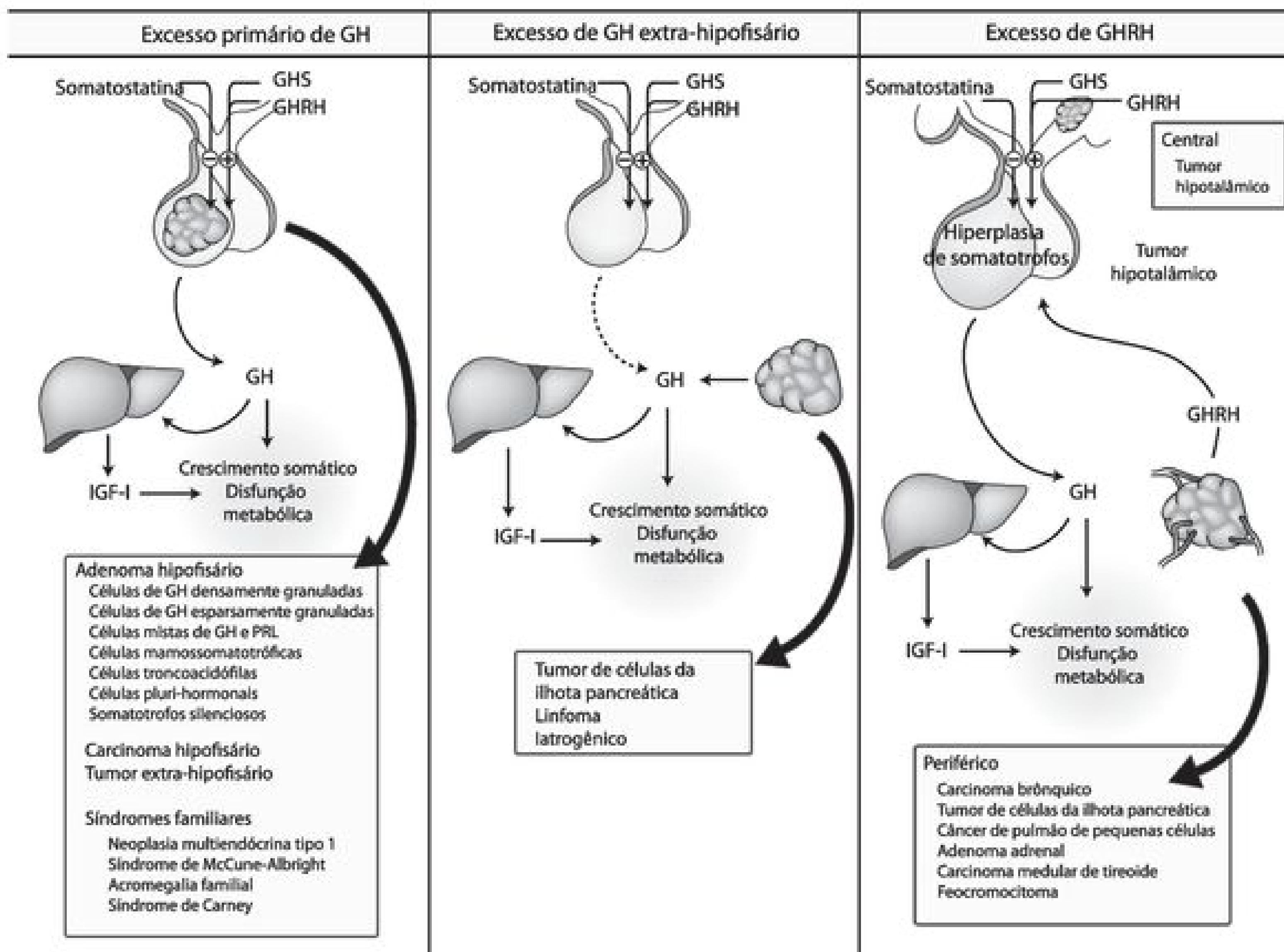


Figura 7. **Fisiopatologia de acromegalia.**
Fonte: Melmed, 2006.

Dosagem sérica de IGF-1

Normal

Elevado

Acromegalia ativa descartada

Teste de tolerância oral a glicose com níveis de GH

GH suprimido

Supressão inadequada

Ressonância magnética de hipófise

Tumor extra-hipofisário

Normal

Sela túrcica com massa ou vazia

Tomografia computadorizada de tórax e abdome, medidas de GHRH

Adenoma hipofisário secretor de GH

Controle

GH μg/L

15

10

5

2,5

9:00 22:00 9:00

Horário (h)

Acromegalia

GH μg/L

60

50

40

20

9:00 22:00 9:00

Horário (h)

Figura 8. Protocolo diagnóstico de acromegalia e padrão de secreção do GH no paciente normal e na acromegalia.
Fontes: Melmed, 1996, e Melmed, 2009.

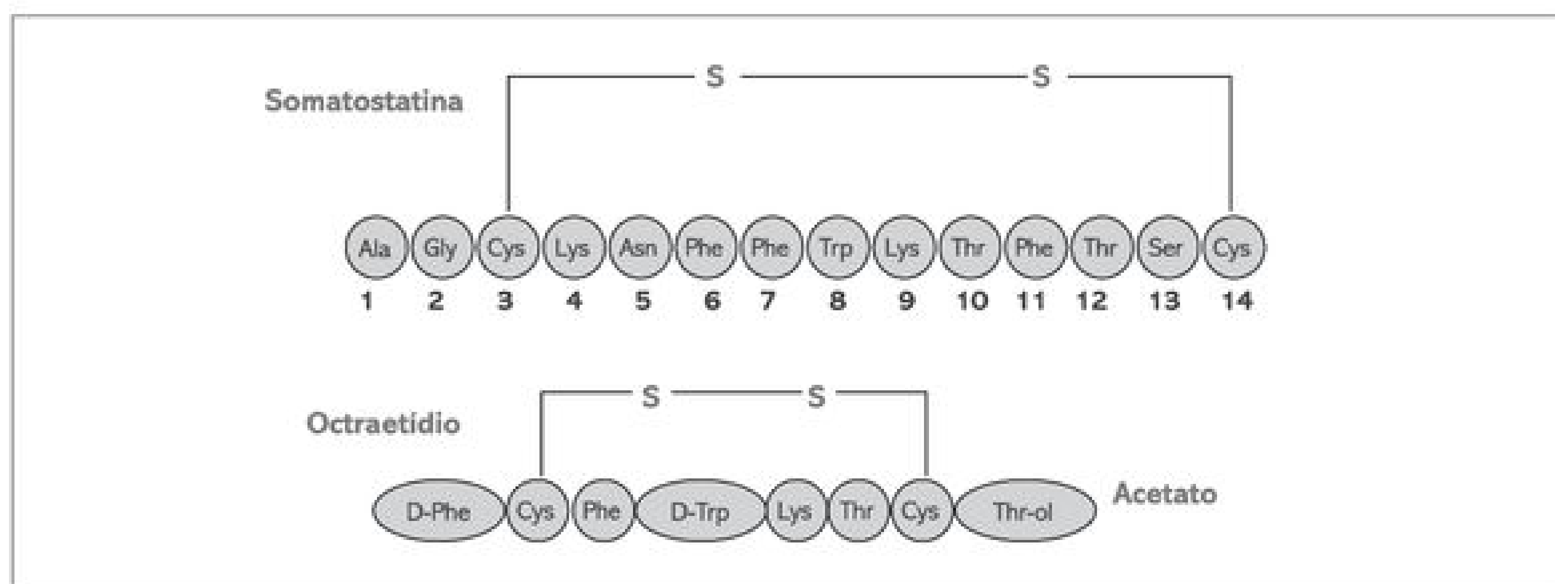


Figura 9. Estrutura da somatostatina e do octraetídio.
Fonte: Katzung et al., 2010.

razoável (requer administração de 1 comprimido por dia). Seus usos clínicos são os mesmos da somatostatina: por inibir vários hormônios (insulina, glucagon, tireotrofina e fatores de crescimento), são úteis para tratamento de tumores (p.ex., tumor produtor de TSH; adenoma hipofisário produtor de GH – acromegalia; tumores do trato gastrointestinal produtores de gastrina).

Agentes dopaminérgicos

Os agentes dopaminérgicos agem tanto em receptores D1 como D2, mas preferencialmente em D2, que possui efeito inibitório na via tuberoinfundibular. Há várias drogas dentro dessa classe, como a bromocriptina e os derivados de ergot. O ergot, fungo do centeio, produz vários alcaloides – ergotamina, ergocriptina e ergobasina –, sendo muito utilizados após trabalho do parto para estimular contração uterina (mais informação no Capítulo 27 – "Ocitócicos e relaxantes uterinos"). A ergotamina e a cabergolina são as drogas utilizadas no tratamento de acromegalia, pois apresentam longo tempo de meia-vida (de até dias). Vale destacar que essas substâncias apresentam a fórmula da dopamina dentro de suas estruturas, como mostrado na Figura 10.

Pegvisomanto

O pegvisomanto é um antagonista dos receptores de GH. Dessa forma, ele bloqueia toda a sinalização do GH. Sua administração é subcutânea, e ele é utilizado somente quando não há resposta a outras drogas.

Deficiência de GH (nível ou ação)

Uma falha no eixo do GH, seja na produção de GHRH, de GH, de IGF-1, ou na transdução dos sinais, gera, além de baixa estatura, alteração da composição corporal, diminuição da capacidade de realizar atividade física (metabolismo lipídico e de carboidratos prejudicado, assim como a função cardíaca) e impacto na qualidade de vida.

A deficiência de GH pode ser adquirida, seja por tumores, traumas ou distúrbios inflamatórios que resultem em lesão dos somatotrofos, ou pode ser congênita, seja por mutações no receptor do GHRH, falha na secreção de GH, mutação no receptor do GH, mutações no IGF-1 ou IGFBP-3 ou no receptor de IGF-1. O diagnóstico pode ser feito por dosagem de IGF-1 e dosagem de GH após testes provocativos (teste de tolerância a insulina, arginina + GHRH, teste de estimulação com glucagon e estimulação com análogos de ghrelina).

Além da baixa estatura, situação explicitada a seguir, o uso de análogos de GH e outras drogas que estimulam o eixo pode ser muito útil no tratamento em que o catabolismo está exacerbado, como processos infecciosos crônicos, aids, câncer e abuso crônico de álcool. Também são utilizados para melhorar a capacidade física e aumentar a massa muscular, porém, em atletas, configura abuso e prática ilegal.

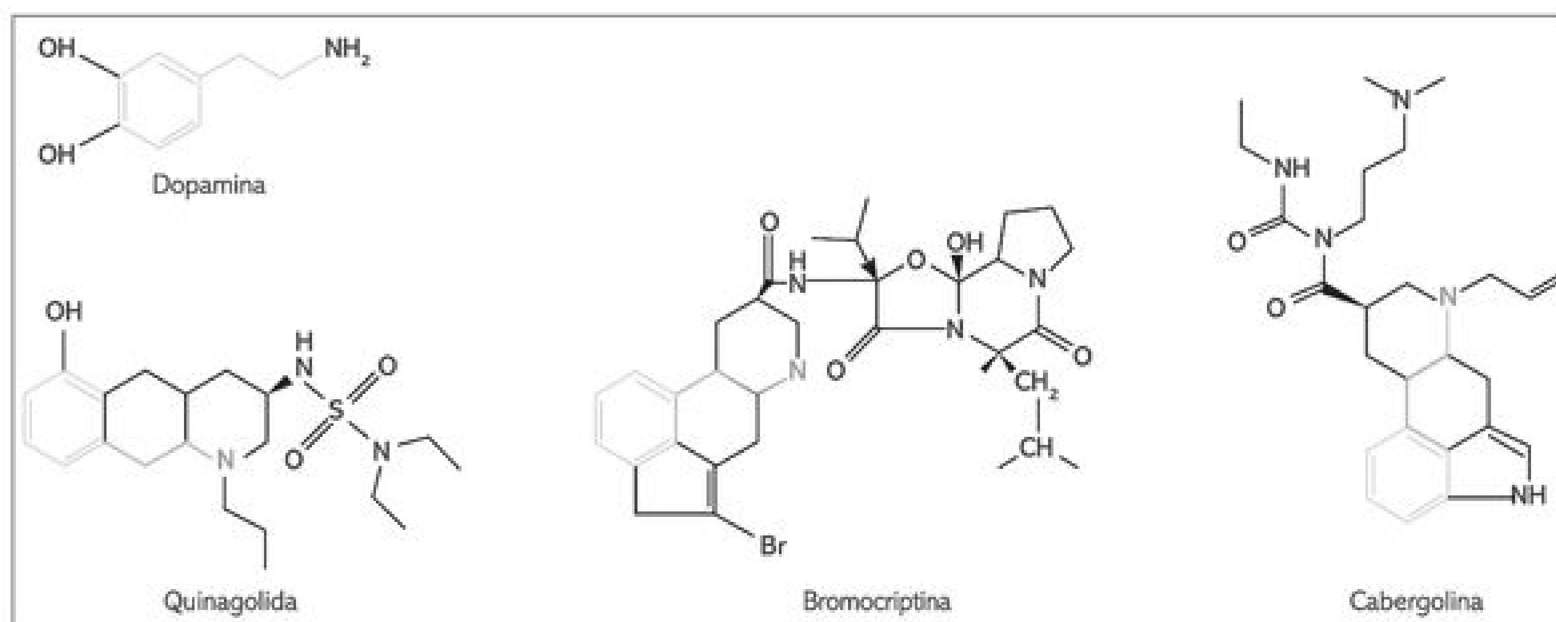


Figura 10. Estrutura química dos agentes dopaminérgicos. Notar a estrutura da dopamina "dentro" das moléculas.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Baixa estatura

No caso da deficiência de GH, pode-se administrar GH recombinante (terapia de reposição de GH): administração subcutânea, preferencialmente à noite. Exemplos: somatropina e metionil GH. Os principais efeitos colaterais da terapia de reposição do GH são: não crescimento, efeitos metabólicos, formação de anticorpos contra o GH administrado, retenção de líquido (pancreatite, edema, artralgia, síndrome do túnel do carpo, hipertensão intracraniana) e aumento do risco de meningioma.

É possível também utilizar análogos de GHRH, como sermorelina ou tesamorelina, porém, são menos eficazes do que o GH recombinante. Os efeitos colaterais são similares aos da terapia de reposição do GH.

Na insensibilidade do GH, situação em que os níveis de IGF-1 estão baixos e os de GH estão normais ou aumentados, pode-se administrar IGF-1 recombinante (mecasermina). Contudo, na situação em que há mutação no receptor do IGF-1, ainda não há tratamento conhecido.

A ghrelina, hormônio produzido no fundo gástrico, que estimula a secreção de GH, pode também ser utilizada.

EIXO DA PROLACTINA

A prolactina é um hormônio produzido na hipófise anterior pelos lactotrofos. Geralmente, sua secreção está inibida pela dopamina proveniente do núcleo arqueado hipotalâmico (e somatostatina). Seu efeito principal se dá nas glândulas mamárias – estímulo sensorial de sucção do mamilo inibe o núcleo arqueado, aumentando a produção de leite na mama. Embora se saiba sobre a presença de receptores de prolactina em outros tecidos, seu efeito fisiológico ainda não está esclarecido. Em homens, a hiperprolactinemia promove galactorreia e ginecomastia. Em mulheres, pode causar amenorreia e infertilidade (anovulação) – inibe secreção de gonadotrofinas.

Os principais fatores estimulantes da secreção lactófora são: sono, estresse, sucção do mamilo, coito; reserpina (depletor de dopamina – bloqueia VMAT); haloperidol, clorpromazina (bloqueiam receptor D2 de dopamina da via tuberoinfundibular); TRH. Os principais fatores inibitórios da secreção lactófora são: bromocriptina (dopaminérgico),

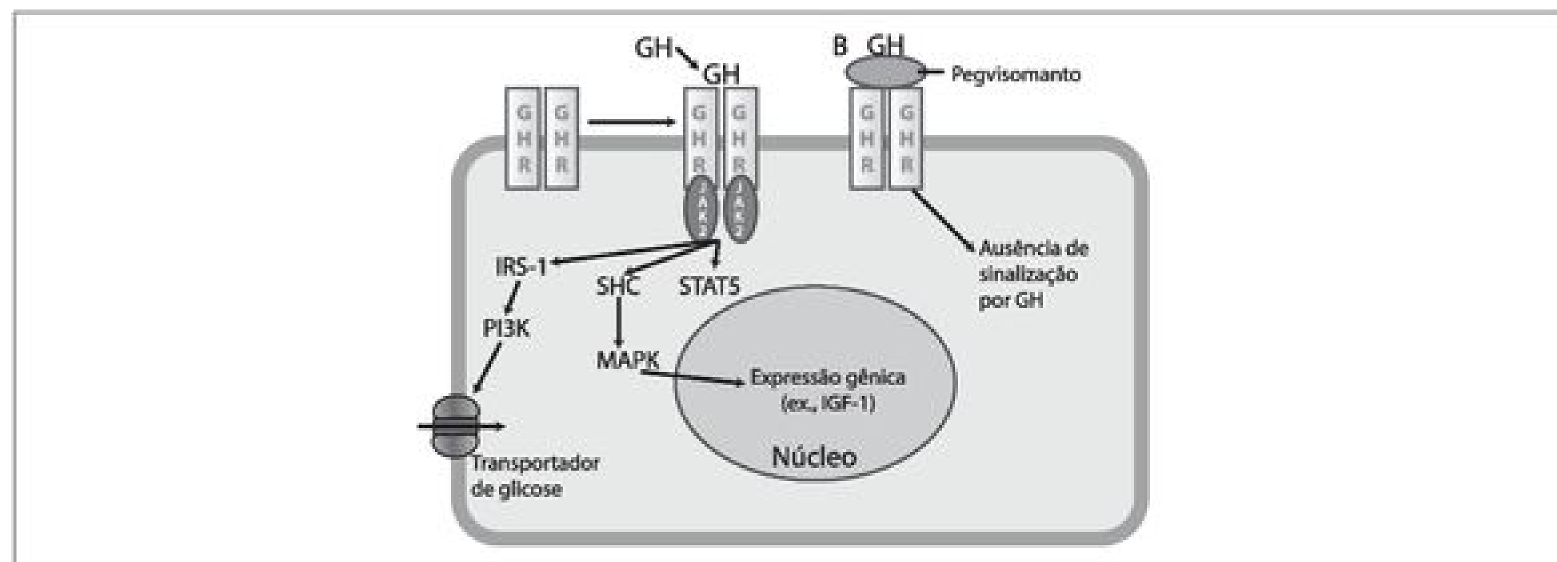


Figura 11. Mecanismo de ação do pegvisomanto.
Fonte: Goodman et al., 1996.

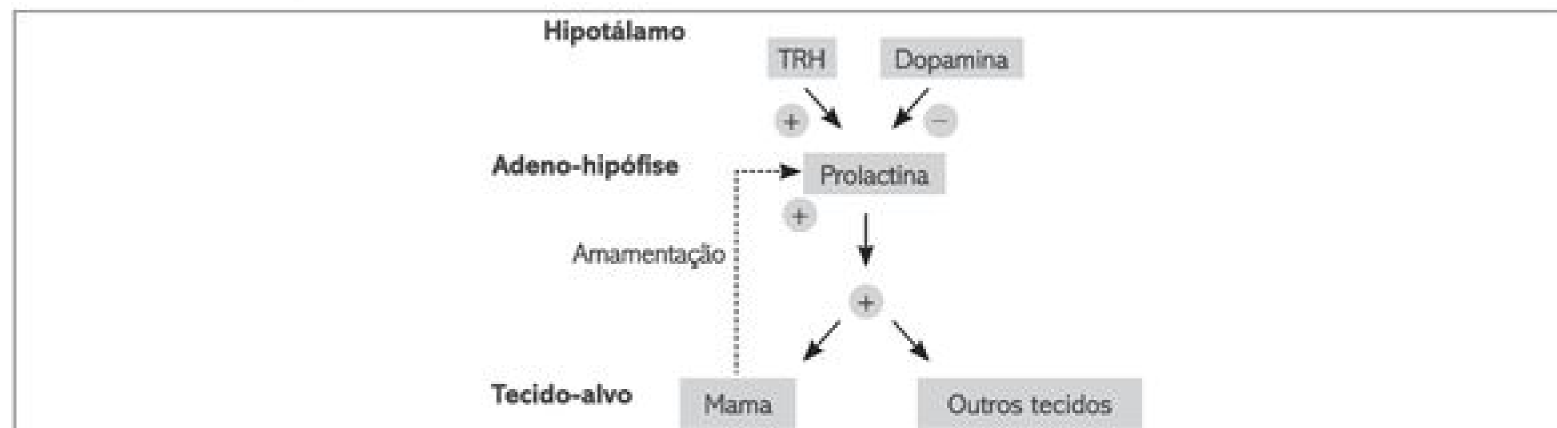


Figura 12. Eixo da prolactina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

opiáceos – apomorfina (substância dopaminérgica), dopamina.

Não há fármacos para o tratamento da hipoprolactinemia, pois não há quadro clínico que necessite de intervenção. No entanto, a hiperprolactinemia requer intervenção: cirurgia (maior causa dessa patologia são os adenomas hipofisários secretores de PRL) e drogas dopaminérgicas (pergolida, bromocriptina, apomorfina). As drogas dopaminérgicas, em vez da dopamina, são usadas pela incapacidade de a dopamina atravessar a barreira hematoencefálica. Essas drogas apresentam, em sua estrutura, a fórmula da dopamina.

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GÔNADAS

O eixo hipotálamo-hipófise-gônadas é, com certeza, um dos mais complexos. Ainda há muito a se descobrir, de forma que sua fisiologia apresenta algumas vacâncias de conhecimento. A intenção deste capítulo é revisar conceitos importantes desse eixo nas mulheres e nos homens e algumas drogas que atuam no eixo. Mais detalhes podem ser encontrados no Capítulo 26 – "Hormônios sexuais".

Homens

A testosterona é o principal hormônio masculino. É produzida pelas células de Leydig, no testículo. A maior parte está ligada a proteínas transportadoras (albumina e SHBG). Os neurônios GnRHérgicos do hipotálamo estimulam a hipófise anterior a sintetizar gonadotrofinas (FSH e LH). O FSH age nas células de Sertoli, que produz inibina (faz *feedback* negativo em nível hipofisário), proteínas transportadoras de androgênios (p.ex., SHBG) e estrogênios; talvez, sua função mais importante seja a de realizar a espermatogênese. Por sua vez, o LH age nas células de Leydig, estimulando-as a produzir androgênios, que fecham o ciclo fazendo *feedback* negativo no nível central.

É importante destacar o padrão pulsátil de secreção do GnRH e, assim, do LH. A administração de análogos de GnRH (Leuprolida®, Supprelin®, Decapeptyl® – administração subcutânea; nafarrelina – administração nasal) quebra o padrão de secreção pulsátil, tornando-a contínua e promovendo castração farmacológica, que também pode ser feita com antagonistas de GnRH. Além desse uso clínico, há outros, como tratamento do câncer de próstata.

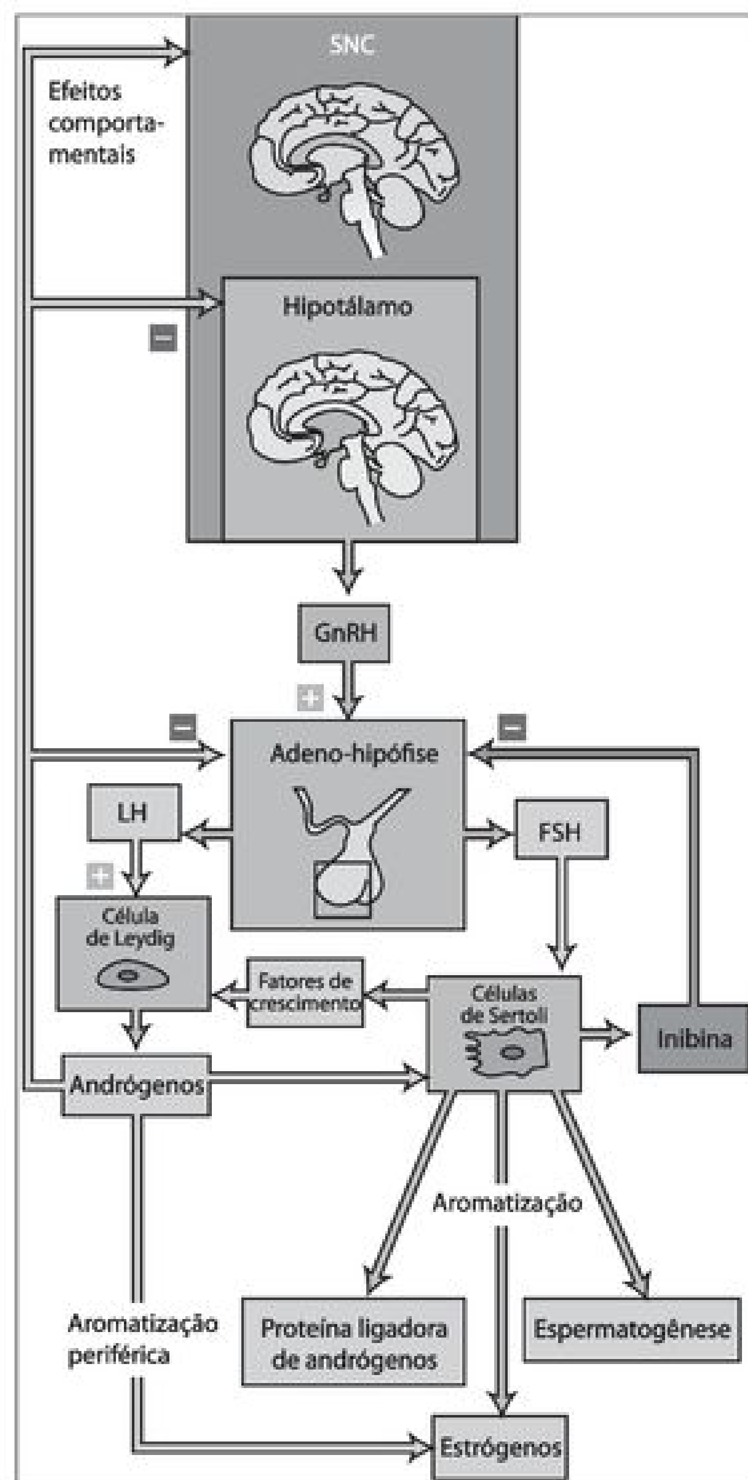


Figura 13. Eixo hipotálamo-hipófise-testículos.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

Mulheres

O hipotálamo estimula os gonadotrofos por intermédio do hormônio GnRH. Conforme a frequência de estimulação pelo GnRH –, que apresenta padrão de secreção pulsátil –, há secreção preferencial de LH ou FSH: quanto maior a frequência, maior a secreção de LH. Na infância, há predomínio de FSH; da puberdade até a menopausa, o LH predomina; por fim, após a menopausa, o FSH predomina sobre o LH.

O LH age nas células da teca e do estroma ovariano, estimulando-as a produzir androgênios; o FSH age nas células da granulosa, estimulando-as a produzir estrogênios com base em androgênios, inibinas e ativinas.

Embora o estradiol, mais potente estrogênio produzido, devesse fazer *feedback* negativo em nível central, no meio do ciclo (pré-ovulatório), ele faz *feedback* positivo. Isso faz com que o pico de estradiol promova um pico de LH, que culmina na ovulação. Após a ovulação, as células da granulosa e da teca reorganizam-se formando o corpo lúteo, que dura 14 dias e secreta progesterona e androgênios, por estímulo de LH e FSH.

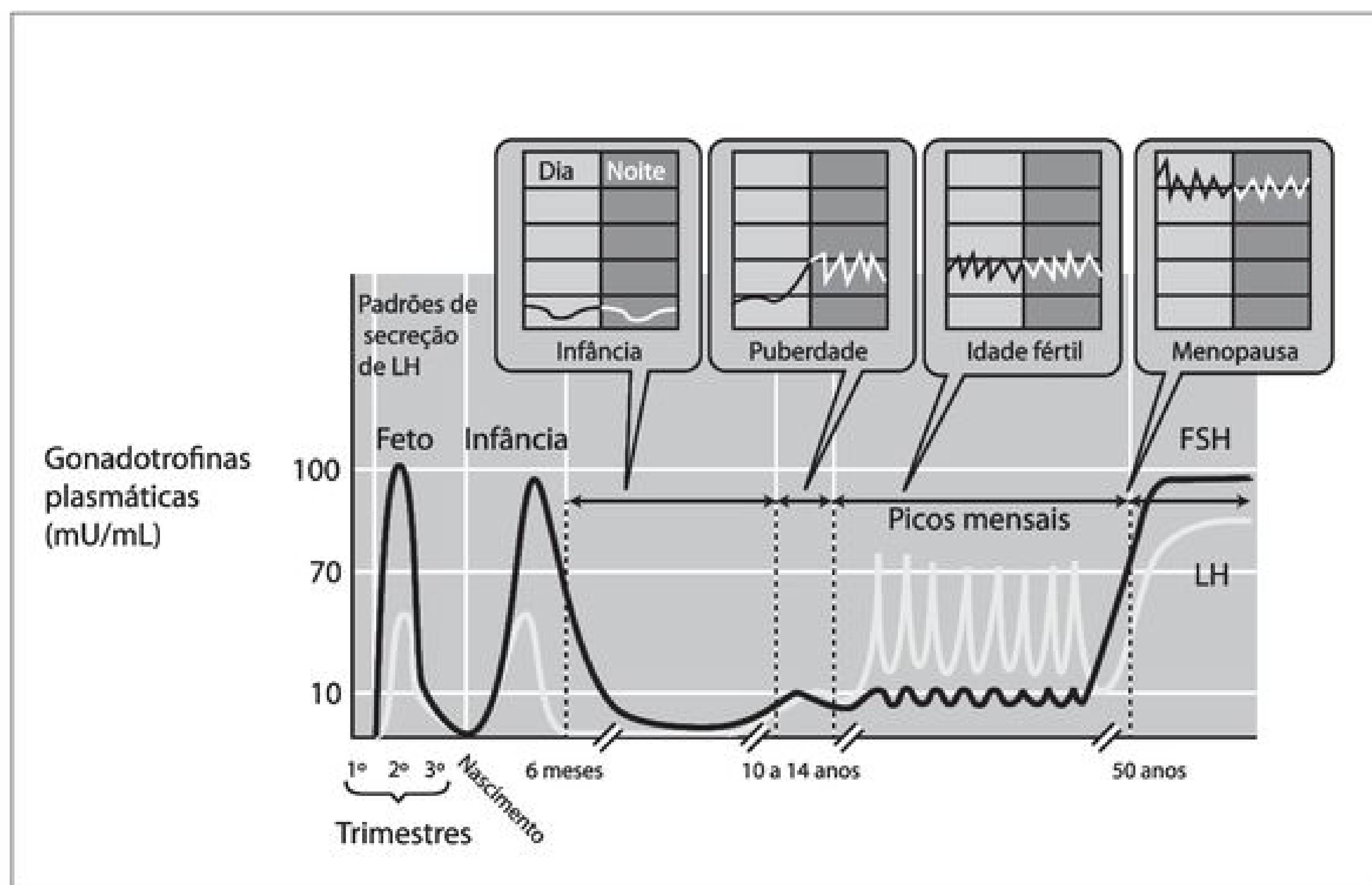


Figura 14. Padrões dos níveis de gonadotrofina ao longo da vida da mulher.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

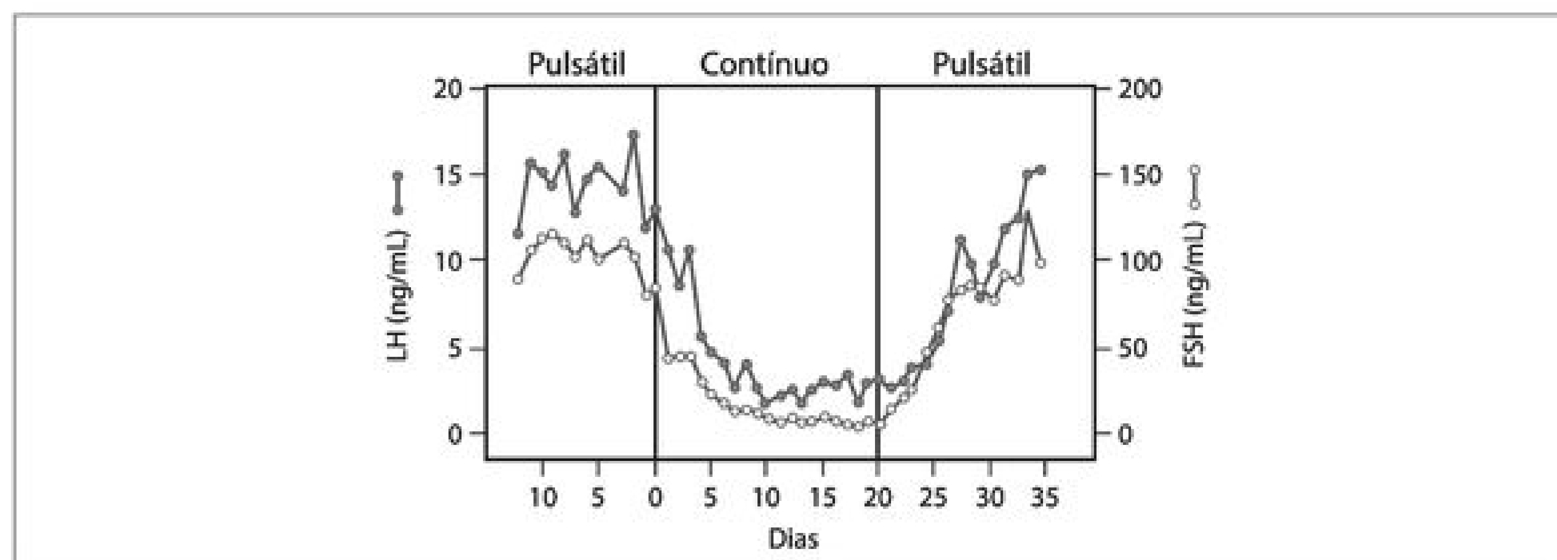


Figura 15. Padrão de secreção do LH e FSH ao longo de um ciclo.
Fonte: Melmed et al.

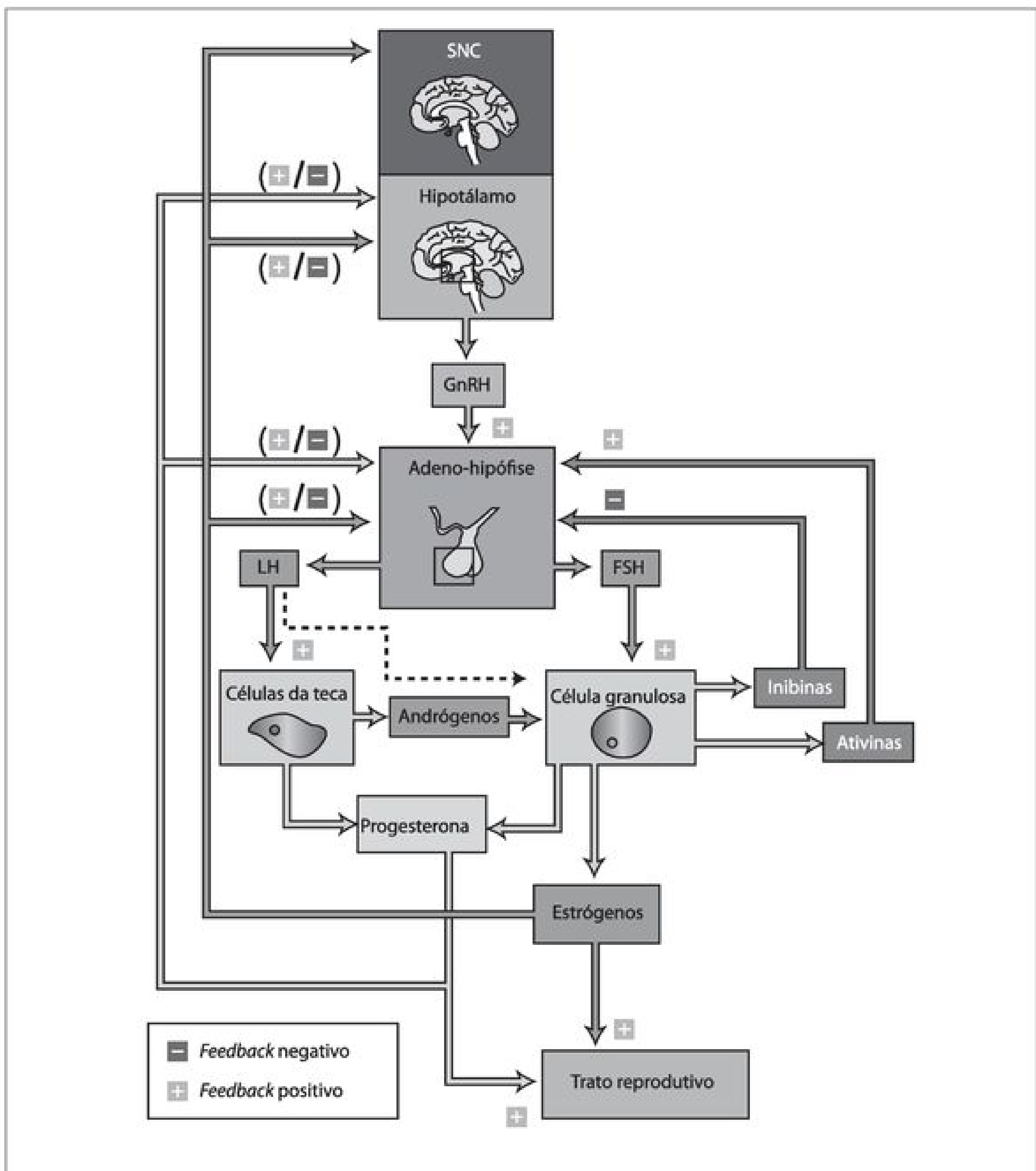


Figura 16. Eixo hipotálamo-hipófise-ovários.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

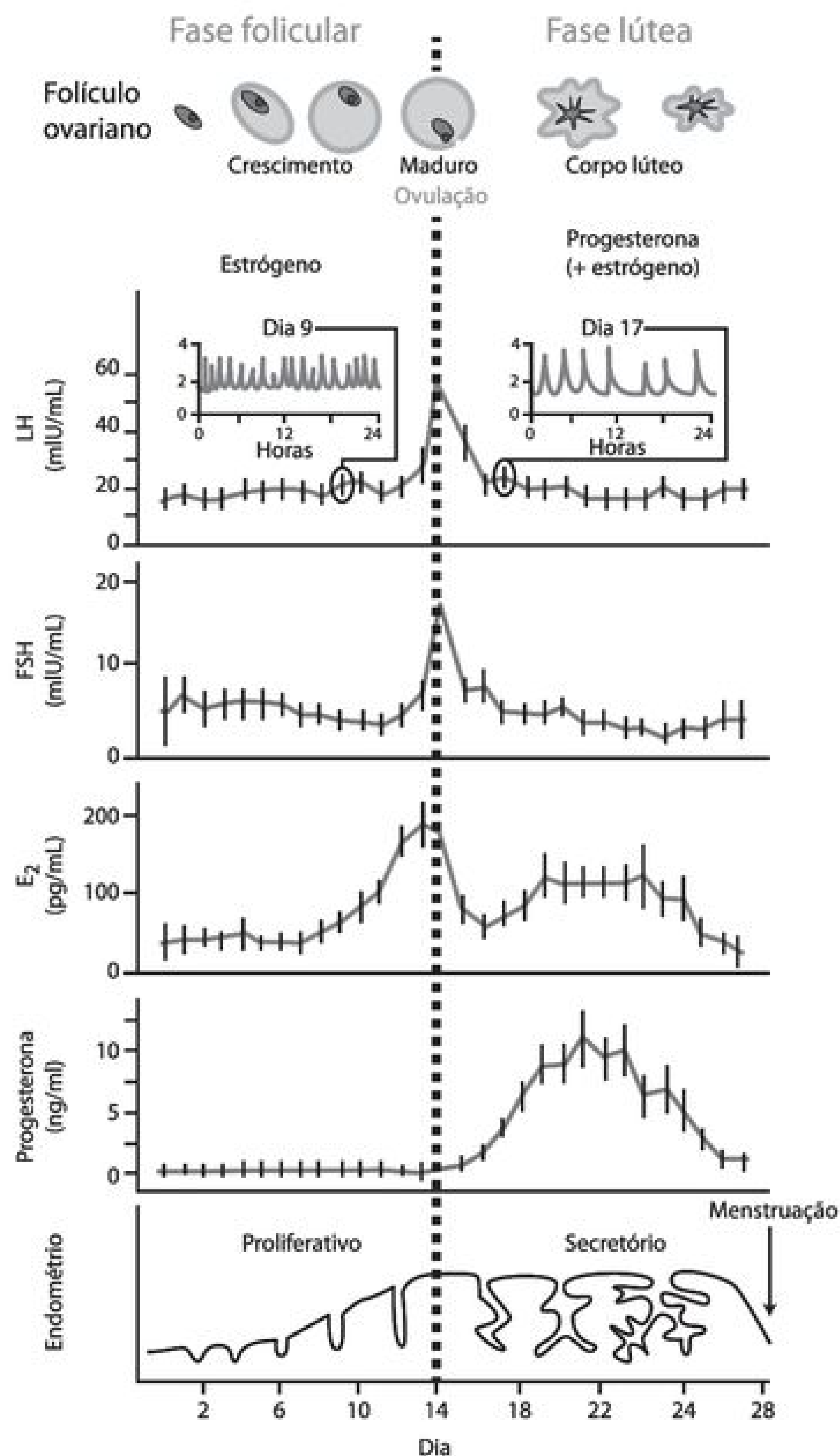


Figura 17. **Níveis hormonais ao longo do ciclo ovariano e ciclo endometrial.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

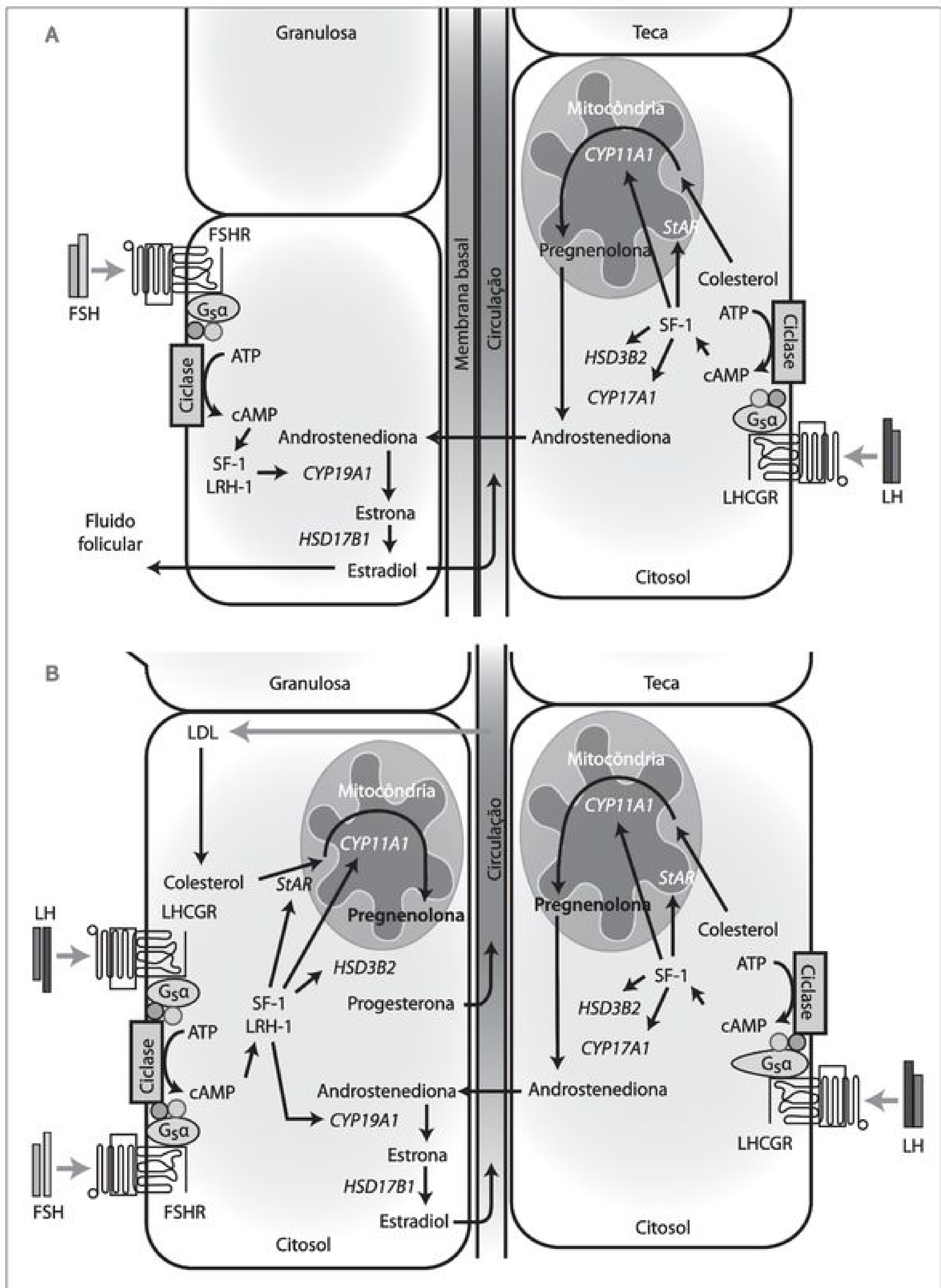


Figura 18. Células da granulosa e da teca. A: pré-ovulação; B: pós-ovulação.
Fonte: Melmed et al.

Na mulher menopausada, não há mais folículos ovarianos capazes de produzir hormônios. Dessa forma, não há *feedback* negativo pelo estradiol e inibina em nível central, e os níveis de gonadotrofinas (FSH e LH) estão bastante elevados. É possível dosar e obter esses hormônios na urina de mulheres menopausadas. O pouco estrogênio nessas mulheres é proveniente da adrenal, mas não há estradiol.

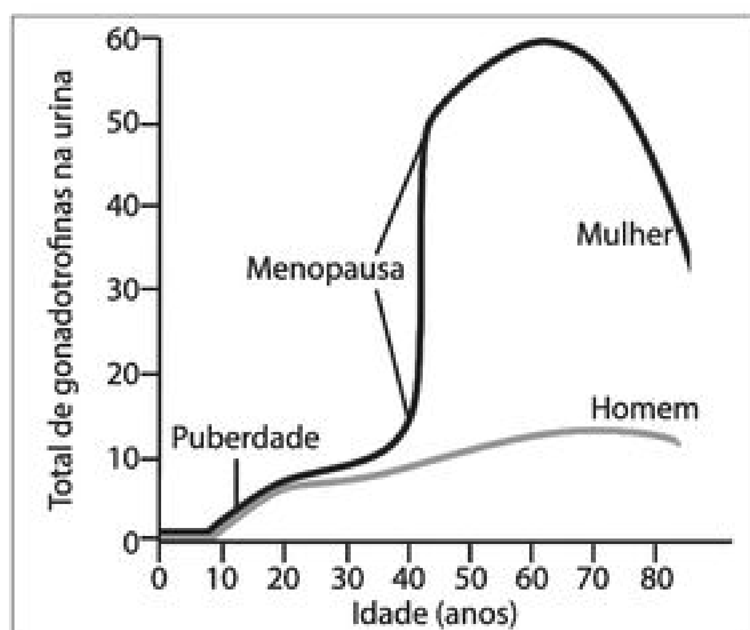


Figura 19. Níveis de gonadotrofinas ao longo da vida em homens e mulheres.
Fonte: Guyton e Hall.

Para castrar farmacologicamente uma mulher, é possível utilizar agonistas de GnRH durante a primeira fase do ciclo, havendo inibição da ovulação, pois não há o pico de LH em razão do padrão contínuo de estímulo, ou antagonistas de GnRH, que impedem que o GnRH estimule os gonadotrofos a produzirem gonadotrofinas e, assim, estimular os folículos ovarianos.

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREOIDE

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide será mais bem abordado no Capítulo 24 – "Farmacologia tireoidiana". É necessário saber que o hipotálamo estimula o tireotrofo por intermédio do TRH e inibe-o por intermédio da somatostatina. O TSH, liberado pelo tireotrofo, estimula a tireoide, que produz T3 e T4, que fecham o ciclo inibindo o núcleo arqueado do hipotálamo, que secreta TRH, e os tireotrofos, diretamente.

De forma simples, o hipotireoidismo (diminuição dos níveis plasmáticos de T3 e T4) pode ter causa hipofisária ou ser decorrente de insuficiência tireoidiana. No primeiro, os níveis de TSH estarão baixos (por isso, os níveis de T3 e T4 estão baixos); já no

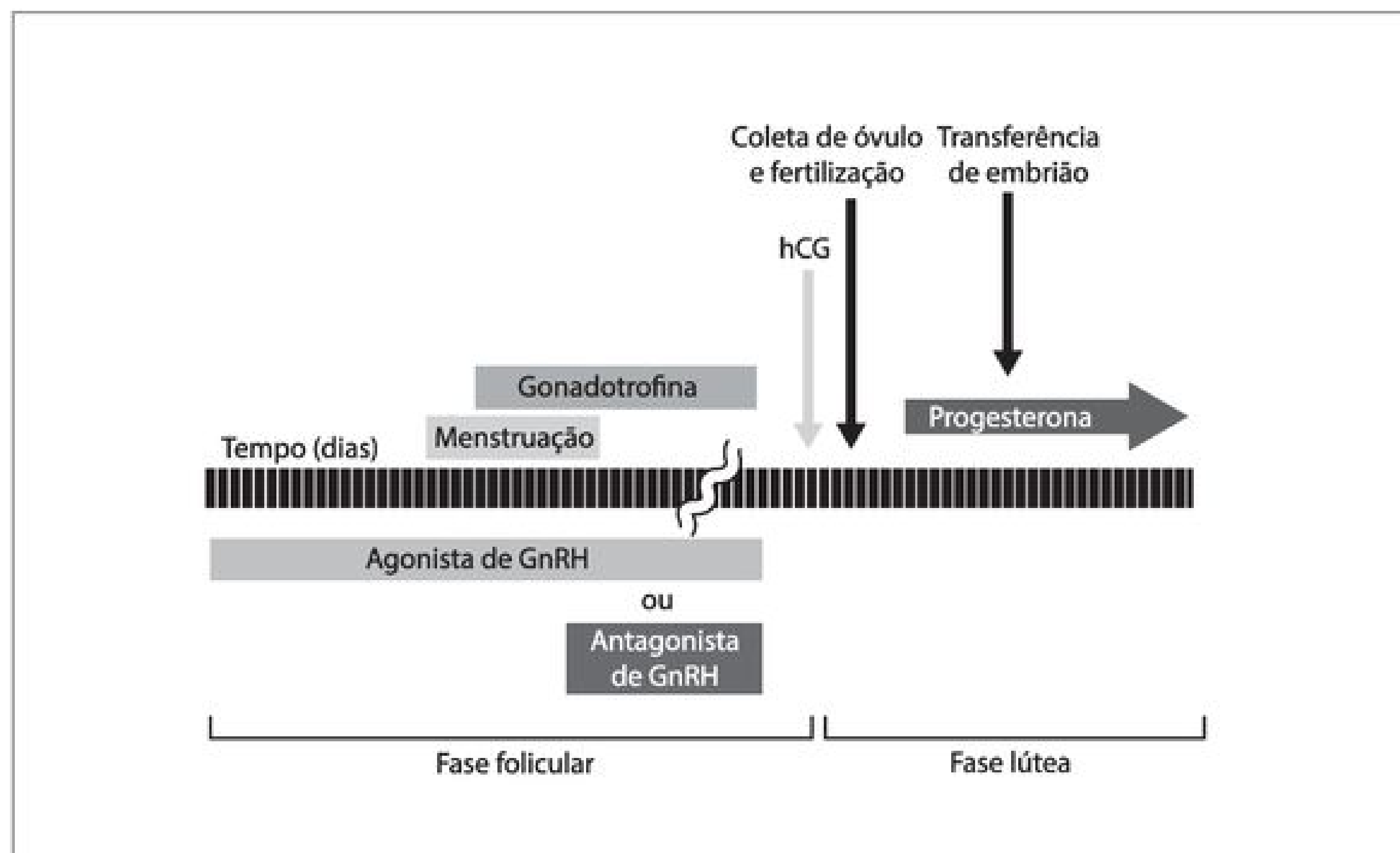


Figura 20. Estimulação da ovulação em agonistas ou antagonistas de GnRH.
Fonte: Katzung et al., 2010.

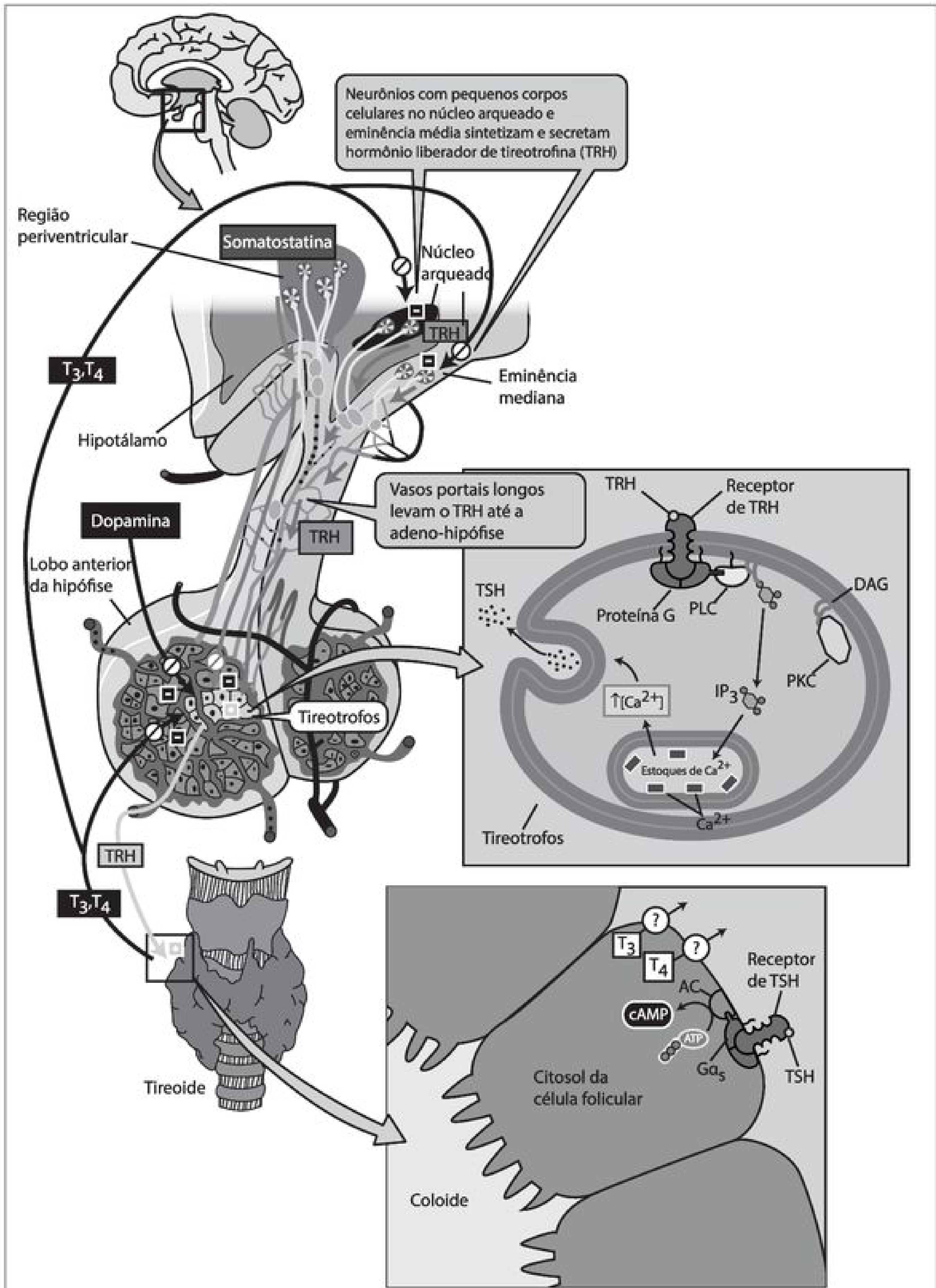


Figura 21. Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

segundo, os níveis de TSH estarão elevados, mas a tireoide, incapaz de produzir seus hormônios, não é capaz de responder ao estímulo do TSH. Para diferenciar disfunções hipotalâmicas de hipofisárias, basta injetar TRH: se houver aumento de TSH, o problema reside no hipotálamo; se não houver alteração, o problema reside na hipófise (incapaz de responder ao TRH).

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

O hipotálamo estimula o corticotrofo por intermédio do CRH. O corticotrofo, por sua vez, estimula o córtex adrenal a produzir cortisol por meio de ACTH. O cortisol fecha o ciclo fazendo *feedback* negativo no nível hipotalâmico e hipofisário. O estresse, em particular, promove maior produção de cortisol. Deve-se destacar a síntese do ACTH, que se dá a partir da pró-opiomelanocortina (POMC). Na síndrome de Cushing (central), além da grande quantidade de ACTH produzida, também são produzidas melanocortinas (MSH), que estimulam os melanócitos – escurecimento de pele é um sinal importante. Outra substância derivada da POMC é a endorfina, substância envolvida na analgesia endógena.

Outra informação importante é o padrão de secreção de cortisol e ACTH: o cortisol tem seu pico de concentração logo depois do despertar e secreção mínima à meia-noite; já o ACTH tem picos e vales ao longo de todo o dia. Isso torna particularmente difíceis a dosagem e a caracterização dos valores obtidos desses exames.

A síndrome de Cushing (excesso de cortisol) pode ocorrer por várias maneiras. Algumas merecem destaque: na central, há um tumor produtor de ACTH, e na adrenal, um tumor produtor de cortisol (análogo à administração exógena de corticoide). A diferenciação ocorre pela administração de ACTH: se elevado, a causa é hipofisária; se inibido, a causa é adrenal (exógena). Caso se utilize dexametasona em um paciente, um corticoide extremamente potente, haverá supressão do ACTH se o eixo estiver íntegro (*feedback* negativo). Em um paciente com Cushing com níveis elevados de ACTH, a administração de dexametasona permite diferenciar causa hipofisária (eixo íntegro – redução dos níveis de ACTH) de causas extra-hipofisárias (não há alteração nos níveis de ACTH após administração de dexametasona).

MELATONINA

Embora a melatonina seja produzida na glândula pineal, estando, portanto, fora do eixo hipotálamo-hipófise, é importante comentar sobre ela. Trata-se de um hormônio com diversas ações em diversos tecidos. Sua secreção depende de vários fatores, sendo o principal a luminosidade. É derivada do triptofano, em uma via que inclui a biossíntese da serotonina. De certa forma, sinaliza às várias células que é noite. Há vários estudos que apontam a importância da melatonina do sistema reprodutor – em função da duração do dia (período do ano), é mais provável que algumas espécies procriem ou não.

Há cinco receptores de melatonina já conhecidos e dois agonistas (alfa e beta-melatonina). Principalmente a alfa-melatonina age no receptor 1, provocando sono. O receptor 2, quando ativo, ajuda no tratamento do *jet lag*. Outros efeitos, não muito bem descritos, são propriedades antioxidantes para substâncias intrínsecas.

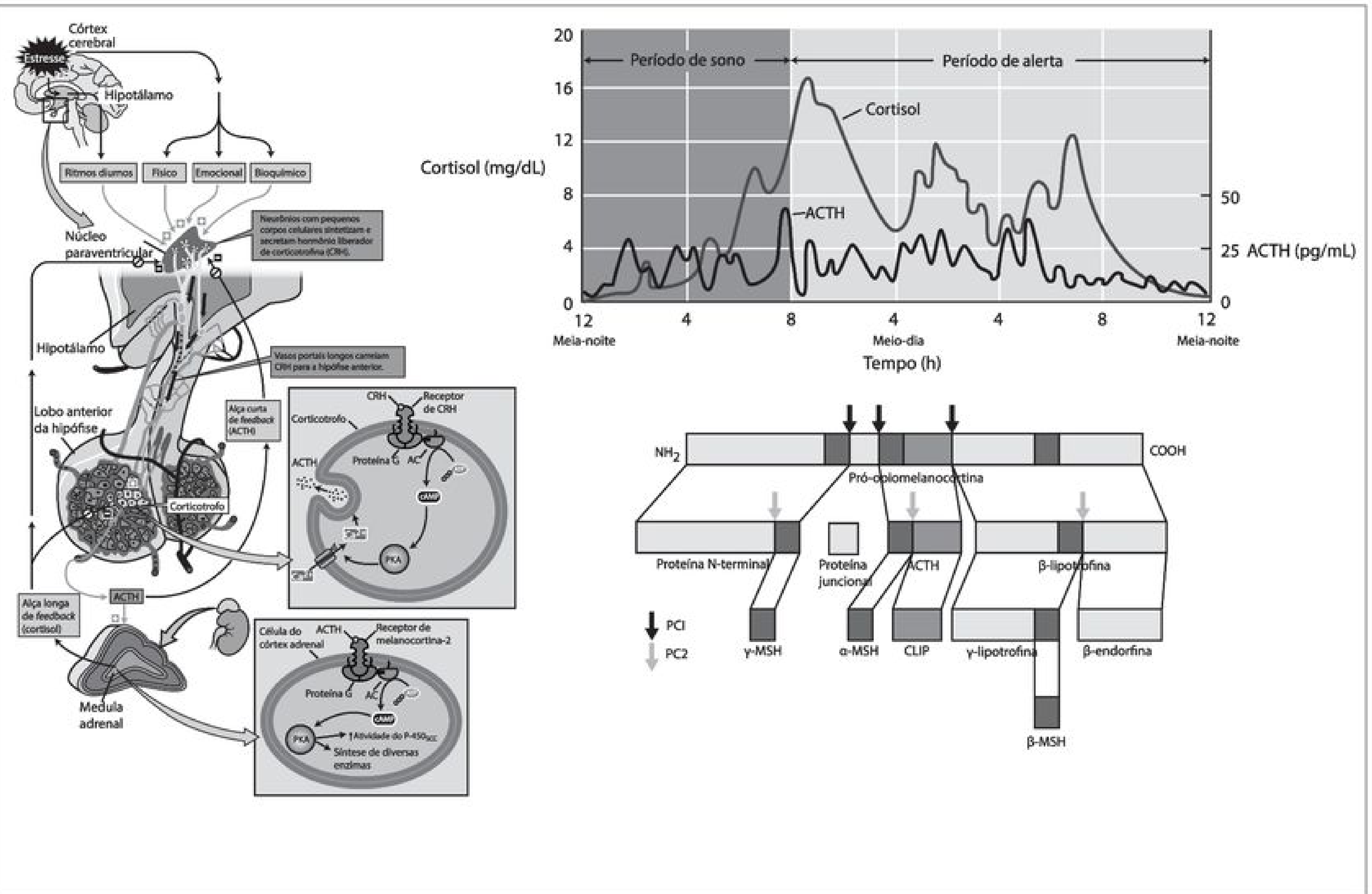


Figura 22. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

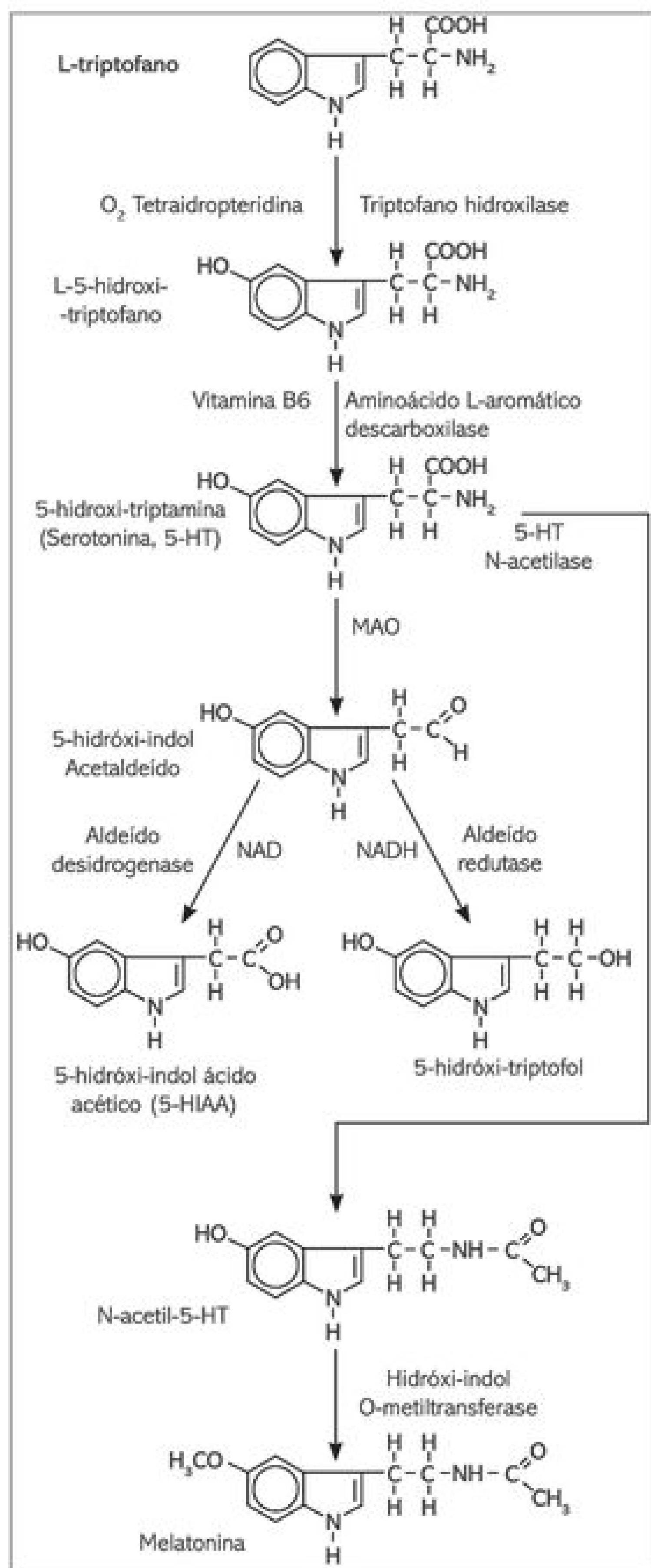


Figura 23. Biossíntese da melatonina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11.ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
4. Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nat Rev Endocrinol 2013; 9(6):335-45.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
6. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355:2558-73.
7. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2009; 119(11):3189-202.
8. Melmed S. Anterior pituitary. In: Korenman S (ed.). Current practice of medicine. 1996.
9. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
11. Roith DL, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? Trends Endocrinol Metab 2001; 12(2):48-52.

24

FARMACOLOGIA TIREOIDIANA

INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina que secreta os hormônios tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4). Esses hormônios, aqui chamados de hormônios tireoidianos (HT), são importantes no crescimento fisiológico, no desenvolvimento – com destaque ao desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), principalmente na vida intrauterina – e no metabolismo energético.

FISIOLOGIA TIREOIDIANA

Para produzir os HT, a tireoide utiliza como substrato o iodeto, presente nos alimentos, e a proteína tireoglobulina, rica no aminoácido tirosina. A glândula divide-se em folículos, um conjunto de células tireoidianas com uma região central em comum rica em coloide. Através do NIS (*natrium-iodide symporter*), a célula capta o iodeto do espaço extracelular, metaboliza-o e forma, no coloide, precursores dos HT, que serão, então, metabolizados a T3 e T4 para serem, por fim, secretados.

De forma mais detalhada, inicialmente, há captura de iodeto pela glândula, oxidação do iodeto e iodação de resíduos de tirosina da proteína tireoglobulina (TGO) presente no coloide pela enzima tireoperoxidase (TPO). Essa mesma enzima, posteriormente, conjuga dois resíduos de iodotirosina,

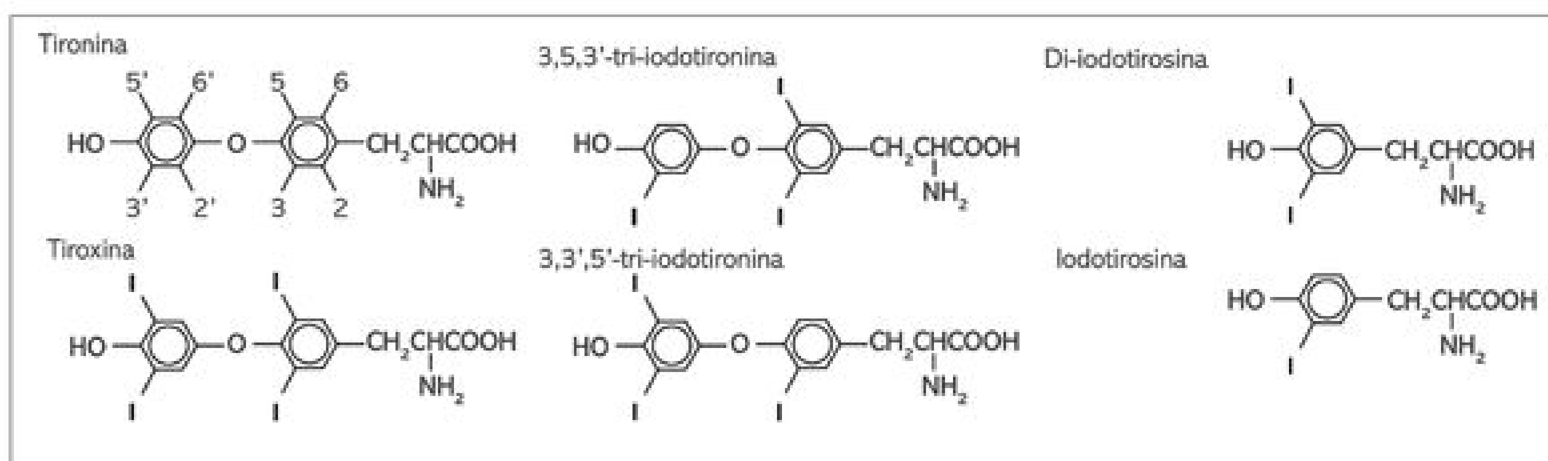


Figura 1. Estrutura química dos hormônios tireoidianos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

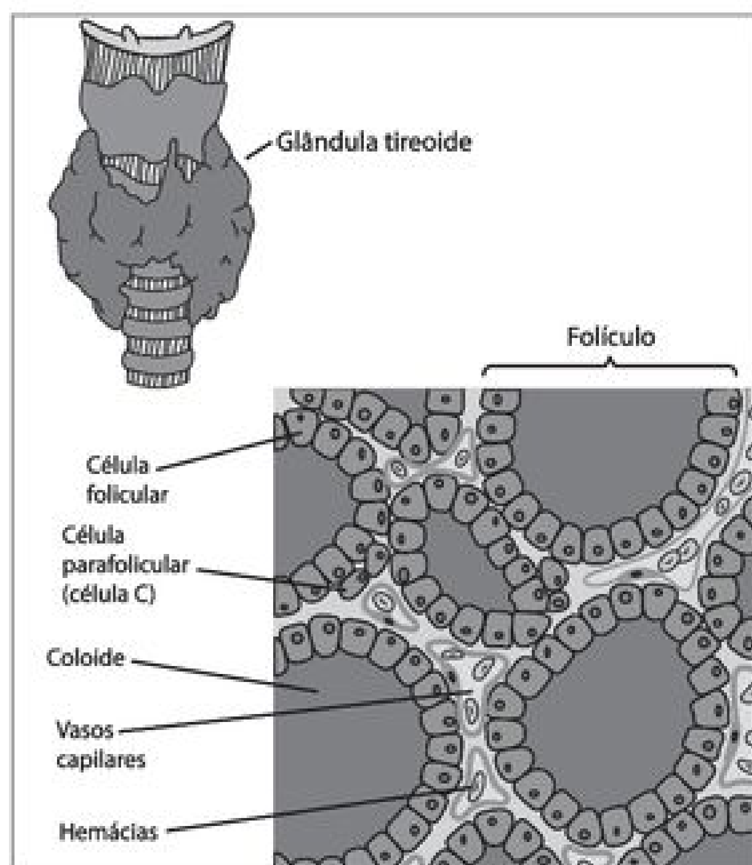


Figura 2. Anatomia e histologia tireoidiana.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

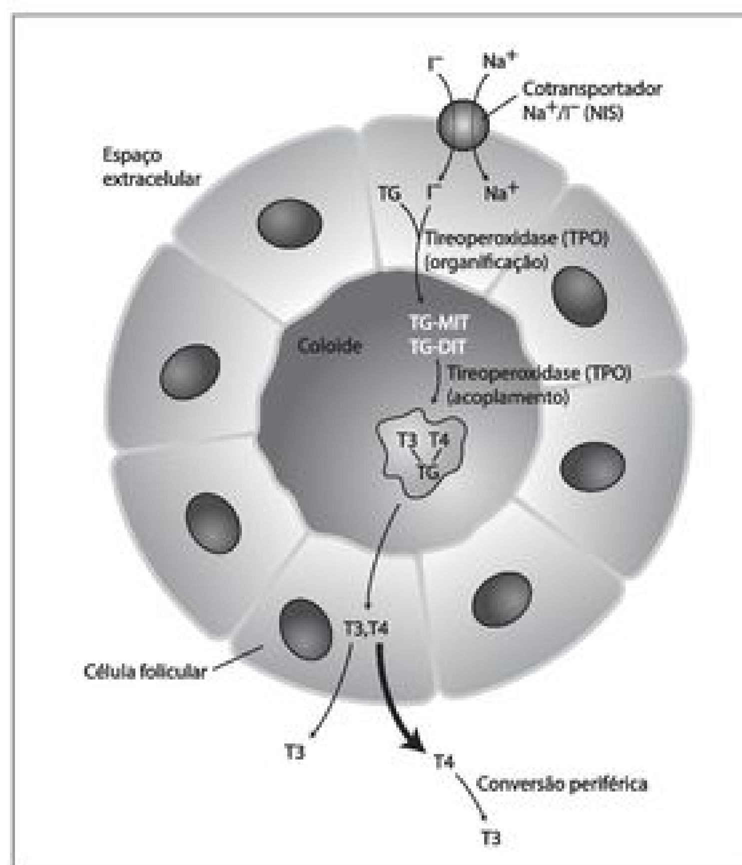


Figura 3. Biossíntese dos hormônios tireoidianos – visão geral.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

formando iodotironinas. O coloide é, então, internalizado pela célula, havendo proteólise da TGO com liberação dos HT. Na iodação, ocorre formação de monoiodotirosina (MIT) e di-iodotirosina (DIT), que podem formar, no metabolismo, T3 (MIT + DIT), T4 (DIT + DIT) ou outros compostos sem efeito particular (T1 ou T2). Os subprodutos da proteólise que não forem úteis são reaproveitados pela célula.

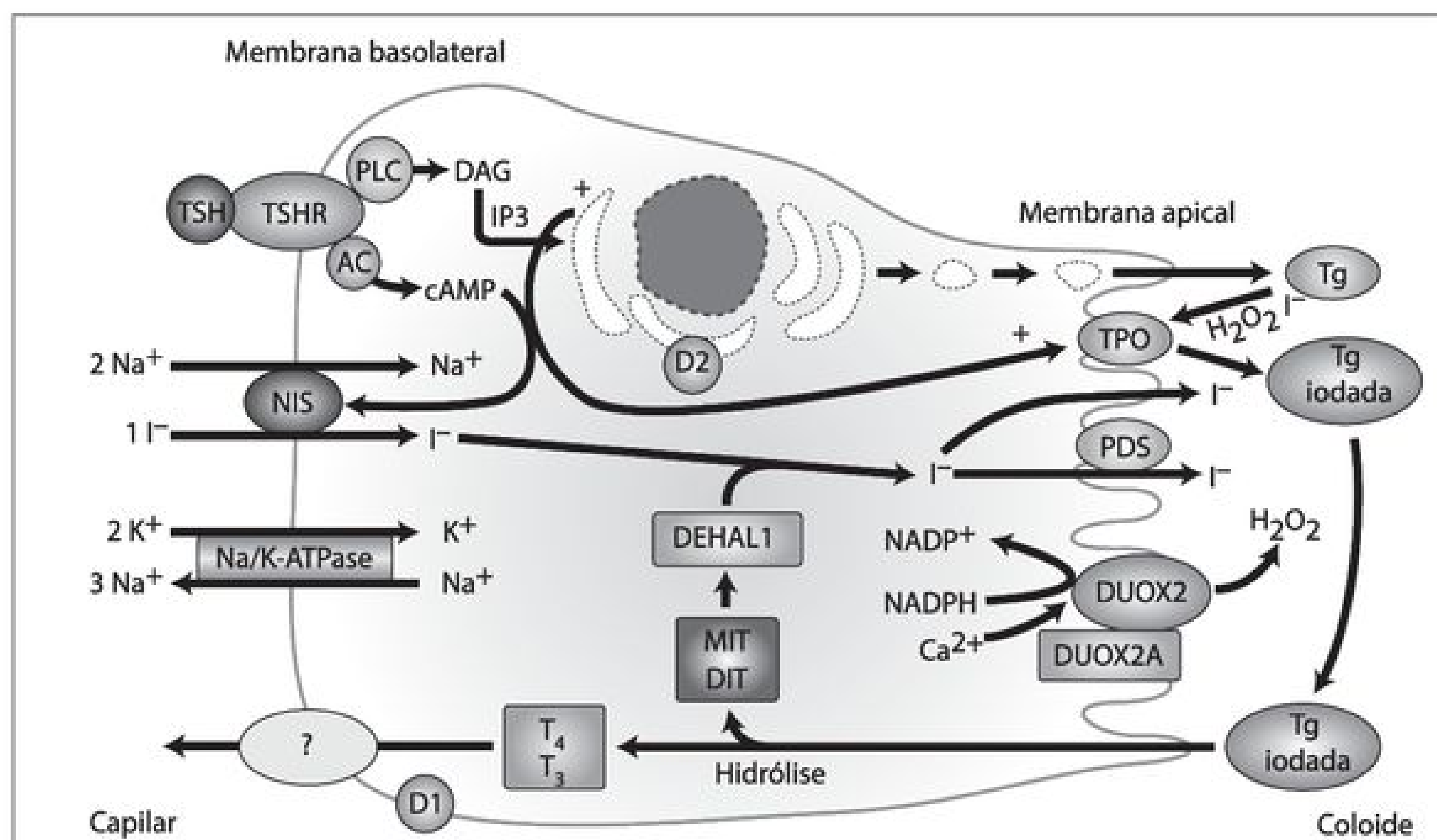


Figura 4. Biossíntese dos hormônios tireoidianos – visão celular.
Fonte: Melmed et al.

O hormônio "ativo" é o T3, mas o T4 é metabolizado a T3 nos órgãos-alvo e na própria tireoide por enzimas desiodases. Há três desiodases: D1, D2 e D3. A D1 está presente no fígado, no rim e na tireoide e converte T4 em T3; a D2 está presente no cérebro, na hipófise, no coração e em outros órgãos-alvo e tem o mesmo efeito, o que faz com que a D1 e a D2 apresentem o nome de 5'-desiodase; a D3, por sua vez, presente principalmente na placenta e no cérebro, é uma 5-desiodase e transforma T4 em rT3, uma forma inativa de HT.

O TSH (tireotropina, *thyroid-stimulating hormone*), secretado pela hipófise, estimula a tireoide a produzir HT; por sua vez, a hipófise é modulada pelo hipotálamo por estímulo por meio do TRH (hormônio liberador de tireotropina) e por inibição por meio da somatostatina. Os HT inibem tanto a hipófise como o hipotálamo, fechando o ciclo por retroalimentação negativa. A ação do TSH é estimular a produção de HT por hiperplasia e hipertrofia folicular. Nota: a substância protirelina é um análogo de TRH usado para fins diagnósticos.

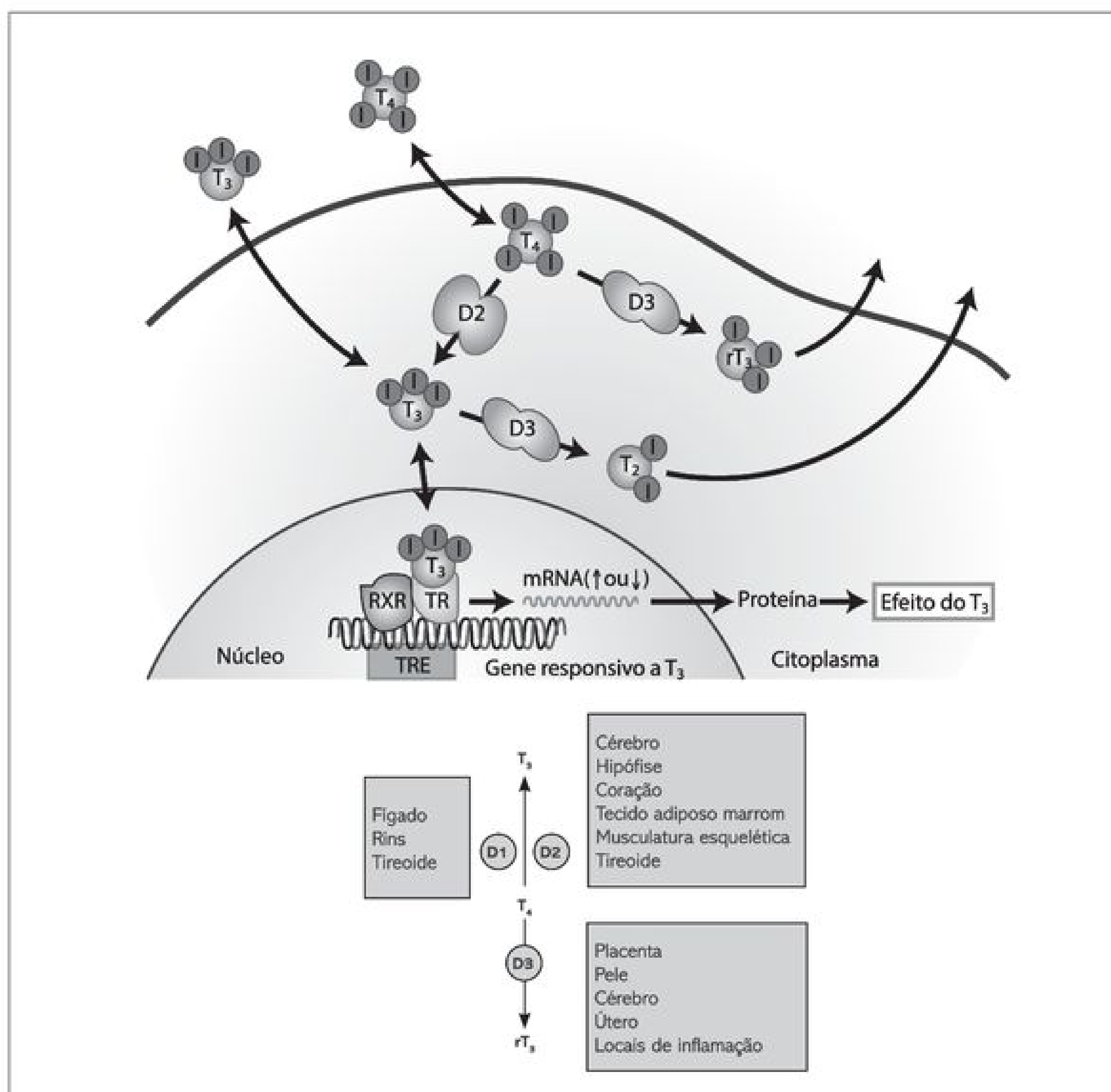


Figura 5. **Desiodases.**
Fonte: Melmed et al., 2011.

O próprio iodeto também regula a síntese de HT, de forma que o excesso de iodeto inibe a produção de HT por depressão glandular. No entanto, essa inibição é transitória e dura cerca de 10 a 15 dias.

FARMACOLOGIA TIREOIDIANA

De forma simples, os fármacos terão ou efeito antitireoidiano ou tireoidiano (análogos de HT). A divisão, aqui, será ainda mais simplória, baseada na clínica: tratamento de hipertireoidismo e tratamento de hipotireoidismo.

Tratamento de hipertireoidismo

No hipertireóideo, a função tireoidiana está aumentada. Isso pode ocorrer por várias causas: nódulo tireoidiano produtor de HT, tumor no SNC produtor de TSH, ativação imunológica dos receptores de TSH (doença de Graves), excesso (crônico) de iodeto na dieta ou até mesmo excesso de reposição de HT – iatrogenia ou administração excessiva pelo paciente. Os sinais e os sintomas são: taquicardia, aumento da contração cardíaca, aumento do débito cardíaco (hiperfluxo), tremor, dificuldade para dormir, aumento da frequência de defecação, fraqueza muscular proximal, irritabilidade, irregularidade menstrual, aumento da temperatura corpórea e intolerância ao calor e sudorese.

Ação antitireoidiana

Os fármacos são da classe das tioaminas: propiltouracil (PTU), metimazol e carbimazol, que bloqueiam a TPO, ou seja, diminuem a síntese de HT. Especificamente o PTU bloqueia a D1, que converte T4 em T3 nas células-alvo. Dessa forma, o PTU apresenta efeito melhor.

Os usos clínicos são: tratamento definitivo para controlar hipertireoidismo, em conjunto com iodo radioativo para acelerar o efeito da radiação e controle pré-operatório. Os efeitos colaterais são semelhantes a um hipotireoidismo.

Inibidores iônicos

Esses fármacos alteram a concentração de iodeto na glândula tireoidiana. São eles: tiocianato, perclorato e fluoroborato. De certa forma, competem com o iodeto e, assim, diminuem a síntese de HT.

Iodo radioativo (iodo-131)

O iodo radioativo é captado pela tireoide e a destrói pela ação da radiação (partículas beta e gama). A ação

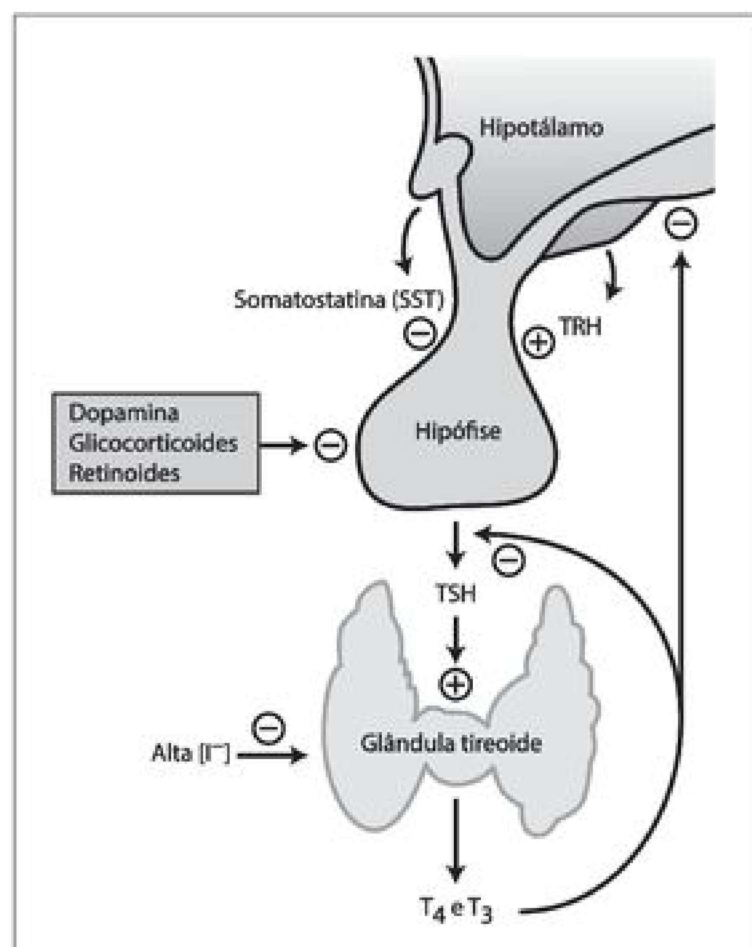


Figura 6. Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.
Fonte: Goodman et al., 1996.

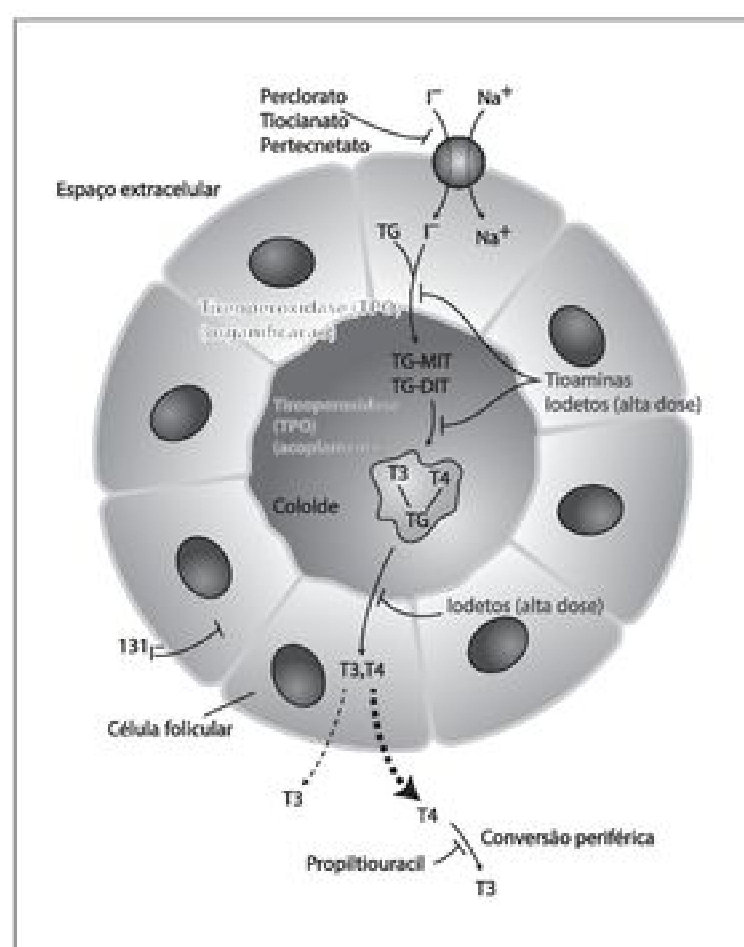


Figura 7. Antitireoidiano.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

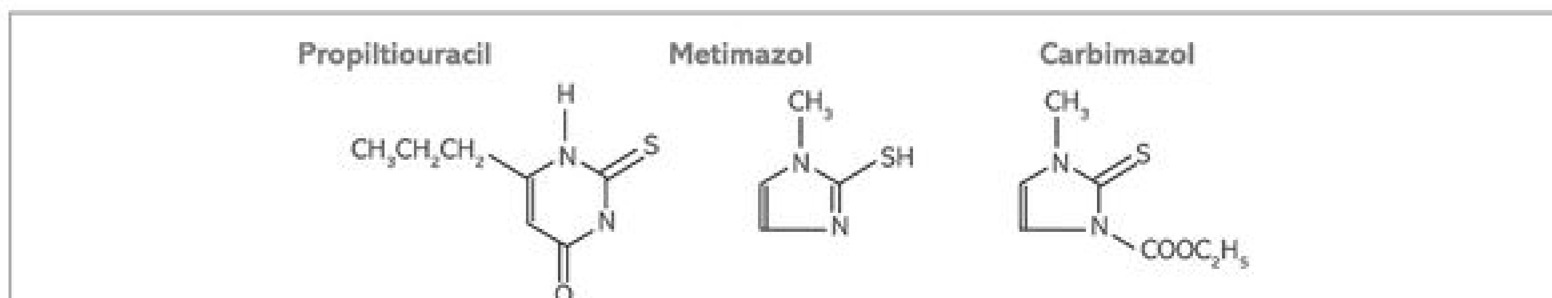


Figura 8. **Estrutura química dos antitireoidianos.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

é similar a uma tireoidectomia cirúrgica. O principal efeito colateral é o hipotireoidismo – a maioria dos pacientes submetidos à ablação tireoidiana por radiação torna-se hipotireóidea.

Iodeto

Embora paradoxal incialmente, é preciso lembrar que iodeto em excesso inibe a tireoide, causando intensa depressão de sua atividade, podendo ser considerada até mesmo uma tireoidectomia farmacológica (temporária). Em dose elevada e aguda, o iodeto deprime a glândula por 10 a 15 dias (efeito Wolf-Chaikoff). Após esse tempo, ocorre um escape tireoidiano, de forma que o hipertireoidismo retorna, podendo até mesmo ficar mais intenso.

Há dois usos principais: preparo para cirurgia – com a depressão farmacológica da tireoide, ocorre diminuição do tamanho, do suprimento sanguíneo e, consequentemente, redução dos riscos cirúrgicos; e tratamento da crise tireotóxica.

Crise tireotóxica

A crise tireotóxica seria o extremo do hipertireoidismo e é potencialmente grave em razão de problemas cardíacos (arritmias). O tratamento é feito com PTU, excesso de iodeto, beta-bloqueador não seletivo (p.ex., propranolol – crê-se que apresenta capacidade de inibir 5'-desiodade) – cardioprotetor, corticoide (inibe 5'-desiodase) e bloqueador de canal para cálcio (p.ex., verapamil) – cardioprotetor.

Tratamento de hipotireoidismo

No hipotireóideo, a função tireoidiana está diminuída. Isso pode ocorrer por várias causas, sendo a principal a falta de iodeto na dieta, causando o famoso bócio endêmico; porém, há também o hipotireoidismo de causa hipofisária, em que os níveis de TSH são muito baixos, não havendo estímulo para produzir HT; causas autoimunes (p. ex., tireoidite de Hashimoto) e outras. A diferenciação das causas (tireoidiana ou hipofisária) ocorre por dosagem dos níveis de HT e TSH: se ambos estiverem baixos, a causa é hipofisária; se TSH estiver elevado, a causa é tireoidiana. Os sinais e os sintomas são opostos aos do hipertireoidismo: bradicardia, mixedema, letargia, quadro depressivo, pele seca, hiponatremia dilucional.

O tratamento é mais simples do que o do hipertireoidismo: reposição hormonal (além, claro, da correção dietética, se houver essa falha). Pode-se administrar tanto T3 como T4, por VO ou IV. No entanto, como o T4 se transforma em T3 por meio das 5'-desiodades, prefere-se administrar T4, por apresentar maior ligação a proteínas plasmáticas (TBG: *thyroxine-binding globulin*) e, consequentemente, maior meia-vida.

Coma mixedematoso

Trata-se de emergência médica, havendo hipotermia, depressão respiratória e diminuição da consciência. Nesse caso, opta-se por utilizar reposição de T3 por via EV.

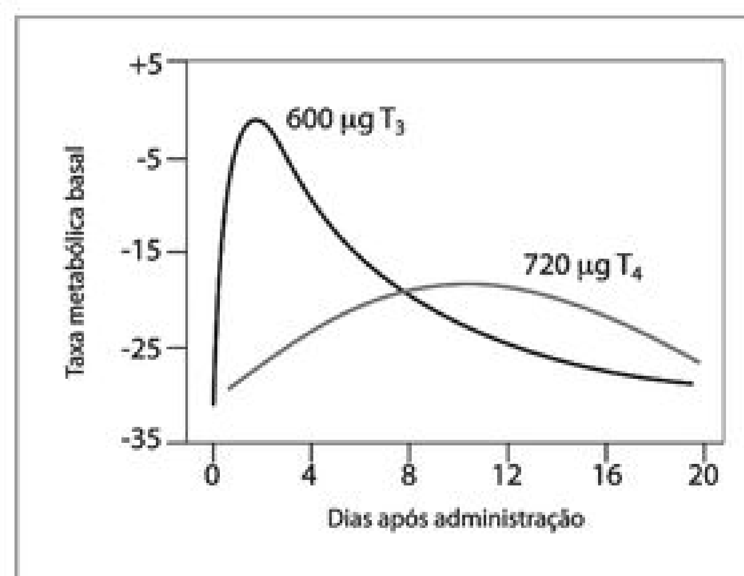


Figura 9. **Comparação entre a administração de T3 e T4 sobre a taxa metabólica basal ao longo do tempo.**
Fonte: Rang et al., 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Franklin JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. The Lancet 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
5. Melmed S, et al. Williams textbook of endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
7. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Eng J Med 2011; 364:542-50.

25

FARMACOLOGIA ÓSSEA

INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é extremamente dinâmico, passando por constante deposição de matriz óssea e reabsorção da matriz. Estima-se que, a cada 10 anos, todo o esqueleto é "trocado". Com o avançar da idade, a probabilidade de fraturas aumenta, em decorrência de um desbalanço entre a deposição e a reabsorção de matriz. Este capítulo estuda os fármacos que atuam na deposição e na reabsorção ósseas, focando na osteoporose e no metabolismo do cálcio.

As principais células envolvidas no metabolismo ósseo são osteoblasto e osteoclasto. O osteoblasto é responsável pela secreção de matriz óssea (quando recém-formada, é chamada de osteoide) e, quando fica aprisionado pela matriz óssea, assumindo uma forma madura, é chamado de osteócito. O osteoclasto é uma célula multinuclear responsável pela reabsorção de matriz óssea. Dessa forma, existe um equilíbrio entre a atividade de osteoblastos e osteoclastos. Em determinado momento, predomina atividade osteoclástica (catabólica) ou osteoblástica (anabólica).

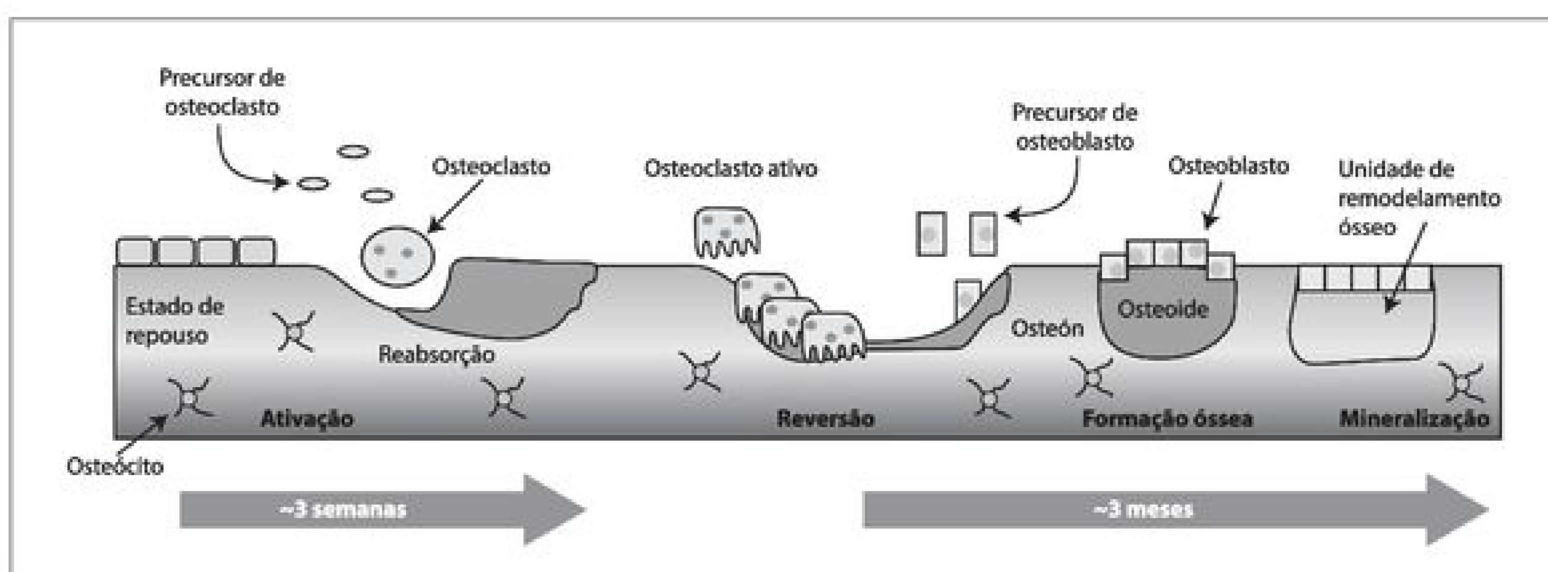


Figura 1. Metabolismo ósseo.
Fonte: Londo DL et al.

O osteoblasto decide se, naquele determinado momento, predominará a via catabólica ou anabólica. O osteoblasto regula a produção de osteoclasto por diversas citocinas, como IL-1 e IL-6, assim como pela ligação à proteína RANK (*receptor activator nuclear factor*-κ*B*) de membrana do osteoclasto pela proteína de membrana RANKL (ligante do RANK). Quando essa ativação do precursor do osteoclasto é feita, ocorre diferenciação até a formação do osteoclasto maduro. O osteoblasto também é capaz de produzir a osteoprotegerina (OPG), que apresenta afinidade pela RANKL e impede que ela se ligue à proteína RANK, ou seja, impede a diferenciação em osteoclasto desviando à via para o anabolismo.

BALANÇO DE CÁLCIO

O cátion cálcio é muito importante para a homeostase e, por isso, ele é mantido dentro de uma faixa estreita de concentração, tanto no intra como no extracelular. O cálcio apresenta-se sobre três formas no sangue: ionizado (50%), ligado a proteínas (40%) e complexado com ânions (10%). A fração importante é

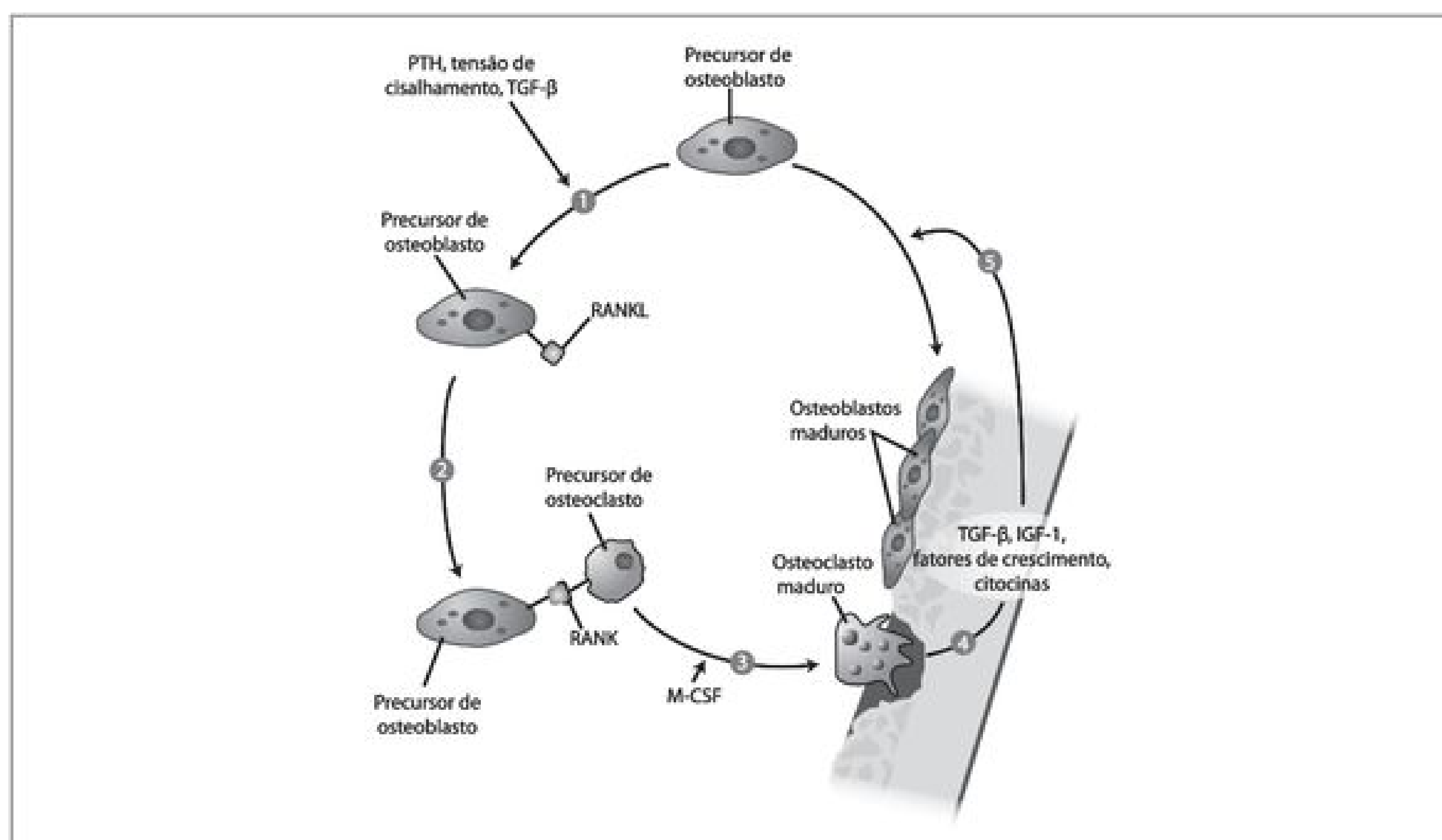


Figura 2. **Diferenciação de osteoblastos e osteoclastos.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

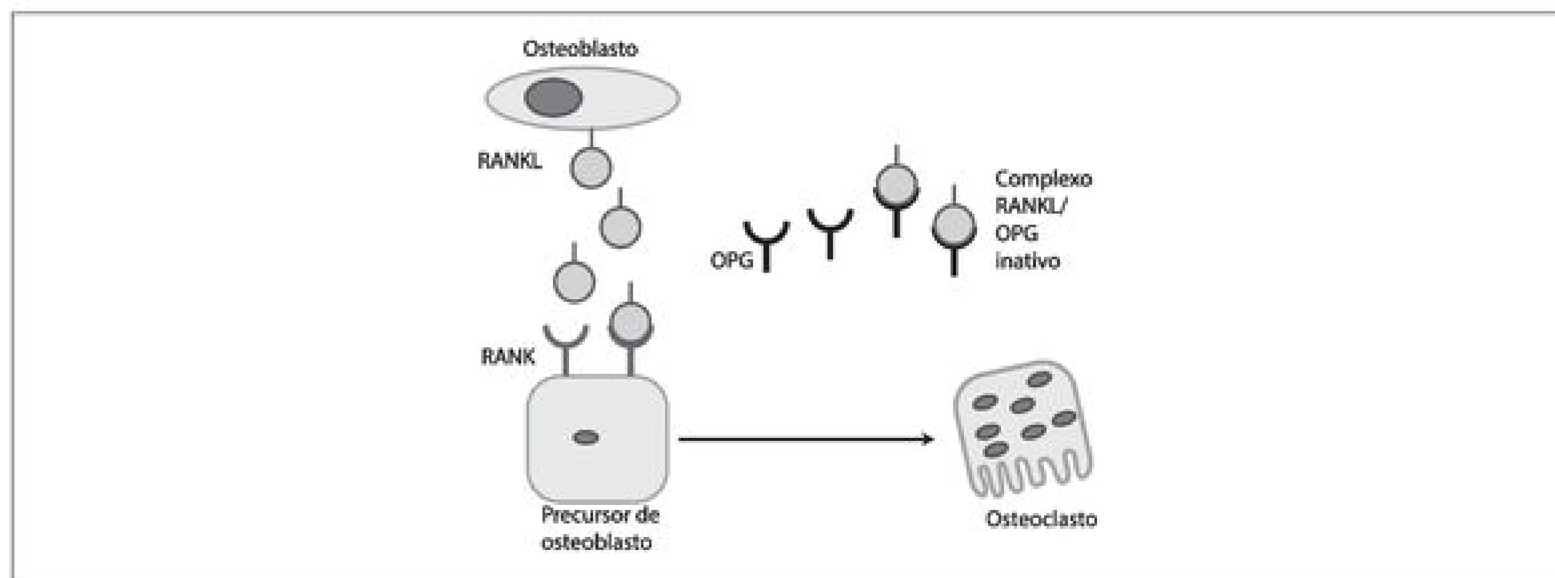


Figura 3. **Papel da RANK/RANKL e OPG na diferenciação de osteoclastos.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

aquela capaz de sofrer difusão, correspondente a 60% do cálcio total. Entretanto, em casos de desnutrição ou franca proteinúria, há um desbalanço de cálcio por alteração das proteínas plasmáticas (p.ex., albumina). O cálcio é proveniente de absorção intestinal, reabsorção óssea e reabsorção renal, e uma pequena parcela desse cálcio é excretada pela urina.

A hipocalcemia é marcada por uma redução dos níveis plasmáticos de cálcio sendo caracterizada clinicamente por irritabilidade neuromuscular – parestesia perioral e tetania espontânea ou latente. A tetania pode ser vista pela percussão do nervo facial, resultando na contração do músculo masseter (sinal de Chvostek), ou por oclusão arterial por 3 minutos das artérias radial e ulnar, resultando em espasmo carpal, que pode ser bastante dolorosa na hipocalcemia (sinal de Trousseau). Há alterações eletrocardiográficas importantes, como aumento do intervalo QT e alterações do QRT e segmento ST, que podem mimetizar um infarto agudo do miocárdio ou causar anormalidades de condução.

A hipercalcemia é caracterizada por um aumento dos níveis plasmáticos de cálcio (acima de 12 mg/dL), havendo distúrbios dos sistemas nervoso e gastrointestinal: fadiga, fraqueza, letargia, confusão, coma, anorexia, náusea, dor abdominal e constipação. Poliúria, noctúria e polidipsia também podem estar presentes. No entanto, devem-se destacar as arritmias cardíacas, particularmente as bradiarritmias e o bloqueio cardíaco, assim como potencialização dos efeitos de digitálicos.

REGULAÇÃO DA HOMEOSTASE ÓSSEA

Como o osso é o maior reservatório de cálcio do corpo, entender a sua homeostase é fundamental para se conhecer a homeostase do cálcio, pois a reabsorção óssea aumenta os níveis plasmáticos de cálcio. A regulação é feita de forma fisiológica por hormônios. As drogas utilizadas para regular a homeostase óssea são, basicamente, para o tratamento de osteoporose.

A regulação endógena é feita por paratormônio (PTH), vitamina D, calcitonina, FGF 23 (fibroblasto *growth factor* 23, análogo ao PTH, mas específico à homeostase de fosfato), GH (estimula proliferação de osteoblasto via IGF-1), prolactina (aumenta reabsorção óssea e atividade da enzima 1alfa-hidroxilase), estrogênio (estimula proliferação de osteoblastos e redução de osteoclastos por aumento de OPG resultando em redução da reabsorção óssea), entre outros. Esses hormônios alteram tanto a absorção intestinal como a reabsorção óssea e renal de cálcio. Especificamente no osso, eles alteram o equilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos para uma via catabólica ou anabólica.

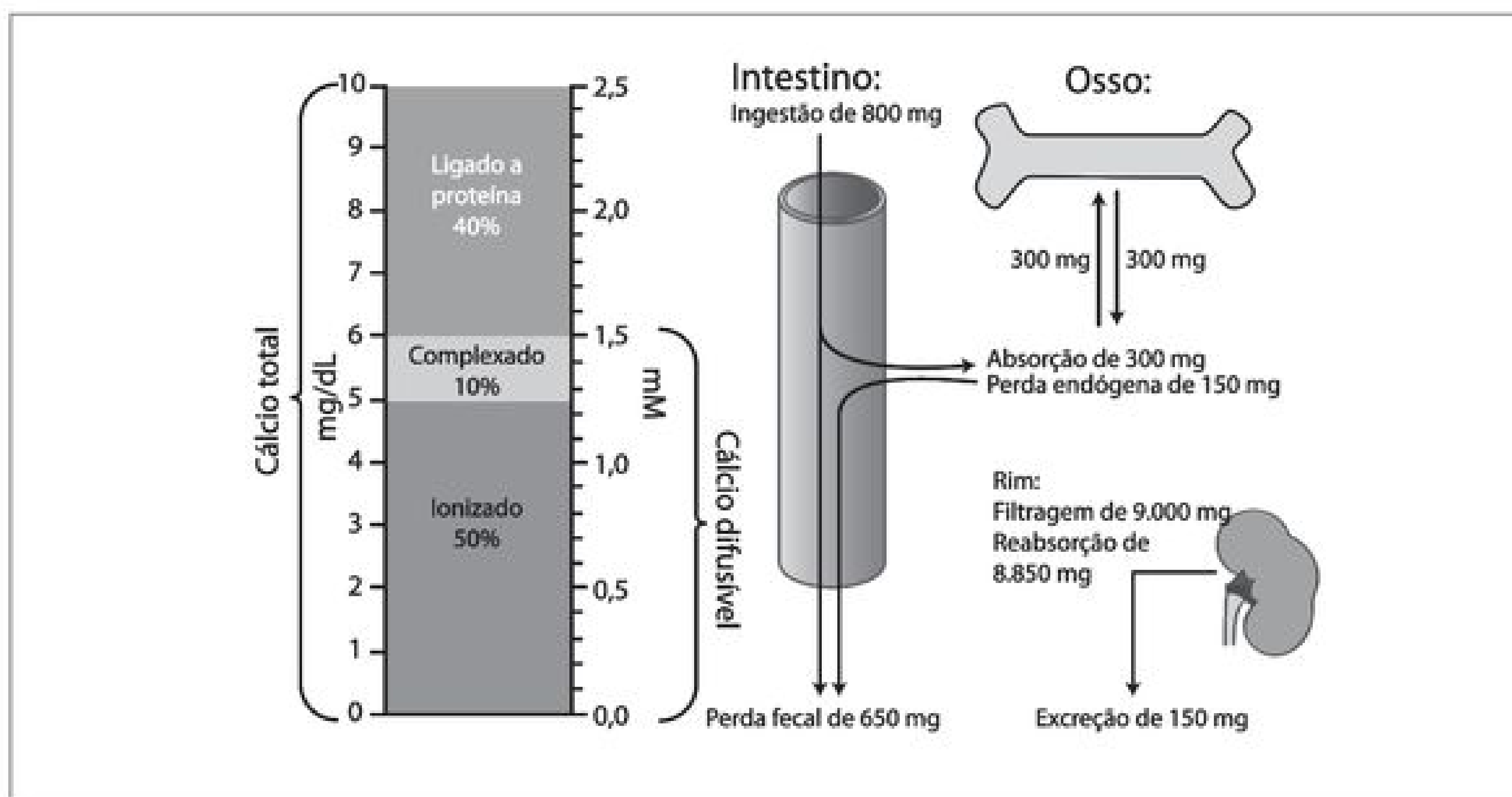


Figura 4. Distribuição de cálcio no corpo.
Fonte: Goodman et al., 1996.

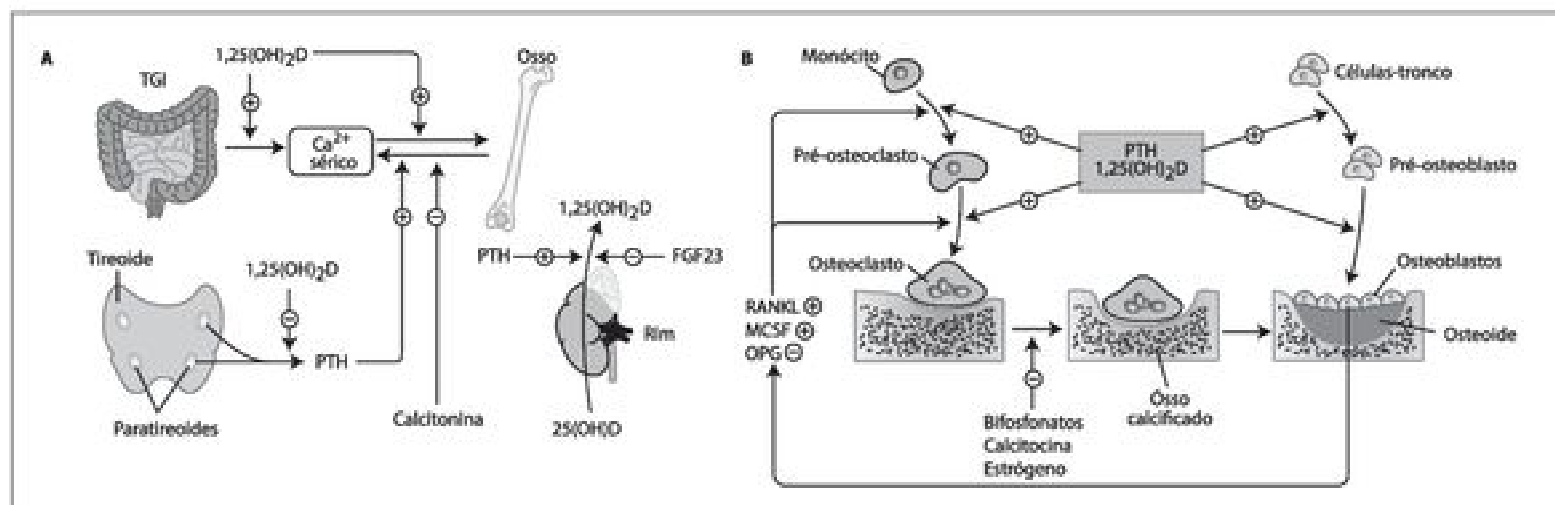


Figura 5. Vitamina D.
Fonte: Katzung et al., 2010.

PTH

O PTH é secretado pelas glândulas paratireoides. Suas células principais apresentam o CaSR (*calcium sensing receptor*), que percebe variações na concentração de cálcio plasmático e ativa uma via metabólica que culmina, quando há diminuição da calcemia, em secreção de PTH. O PTH agirá no osso e nos rins, promovendo o aumento da concentração de cálcio e a redução da concentração de fosfato. De forma simples, ao se injetar PTH, a concentração de cálcio aumenta, e ao se injetar cálcio, a concentração de PTH diminui. O mecanismo de ação mais detalhado do PTH é pelo estímulo da atividade osteoclástica (catabolismo) ao agir em receptores de PTH em osteoblastos. Nos rins, além de aumentar a reabsorção de cálcio, estimula a enzima 1alfa-hidroxilase, que torna ativa a vitamina D. A vitamina D (ver a seguir) estimulará ainda mais a obtenção de cálcio.

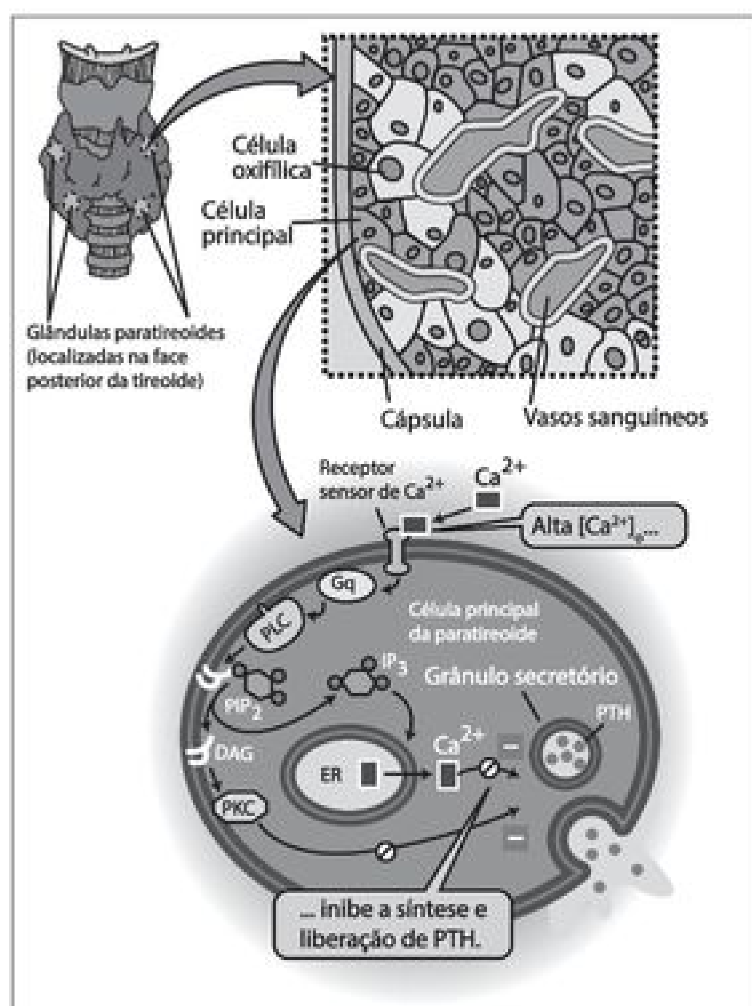


Figura 6. Anatomia, histologia e fisiologia das glândulas paratireóideas.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

Importante: se o PTH for administrado de forma contínua, ocorre catabolismo ósseo. Entretanto, se for administrado de forma pulsátil, ocorre anabolismo ósseo. Isso é particularmente interessante no tratamento da osteoporose.

Vitamina D (calcitriol)

A vitamina D é um hormônio que pode ser obtido também pela dieta. Requer duas hidroxilações para ser plenamente ativa, sendo uma na posição 25, que ocorre no fígado e outra na posição 1, que ocorre no rim pela enzima 1alfa-hidroxilase. Essa última hidroxilação é estimulada pelo PTH, redução da calcemia/fostatemia e estrógenos/prolactina. Essa forma ativa será doravante chamada de calcitriol.

O calcitriol age principalmente na absorção intestinal de cálcio (e pouco na de fosfato). Em relação ao metabolismo ósseo, ativa a via no sentido osteoclástico. Assim, é fácil entender a osteomalacia e o raquitismo na hipovitaminose D – baixo *turnover* ósseo. O seu efeito acontece por um aumento da calcemia, promovendo maior deposição óssea, embora haja degradação; isso forma uma matriz óssea mais nova e resistente. Além disso, na deficiência de vitamina D, ocorre um hiperparatireoidismo secundário, que estimula a via catabólica.

Glândula tireoide

Glândulas paratireoides

$[Ca^{2+}]$ plasmático

$[Ca^{2+}]$ plasmático

PTH

↑Atividade osteoclástica libera PO_4^{3-} e Ca^{2+}

Osso

↓Reabsorção de PO_4^{3-}

↑Reabsorção de Ca^{2+}

↑Hidroxilação de 25(OH) vitamina D para $1{,}25(OH)_2$ vitamina D

Rins

↑Captação de Ca^{2+} na mucosa e proteínas de transporte

↑Absorção de Ca^{2+}

Intestino

Figura 7. Efeitos do PTH.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

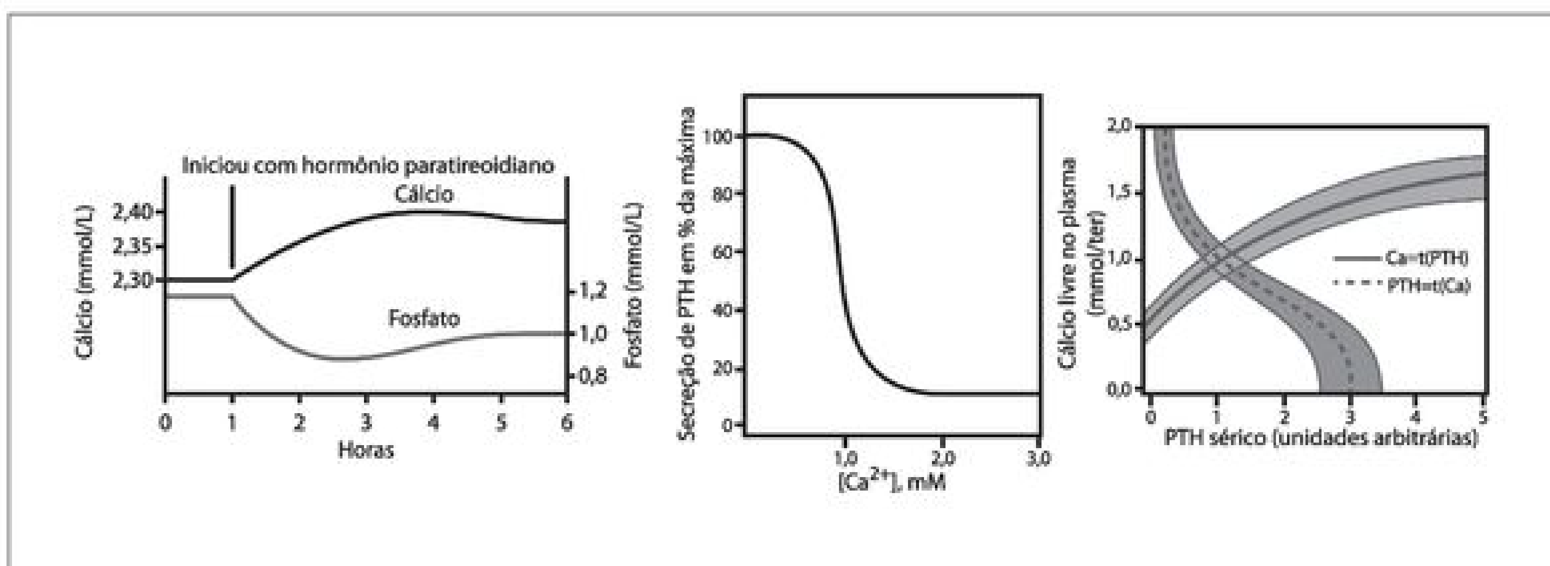


Figura 8. Gráficos da concentração Ca^{2+}, PO_4^{3-} e PTH – relações fisiológicas.
Fontes: Guyton e Hall e Melmed et al., 2011.

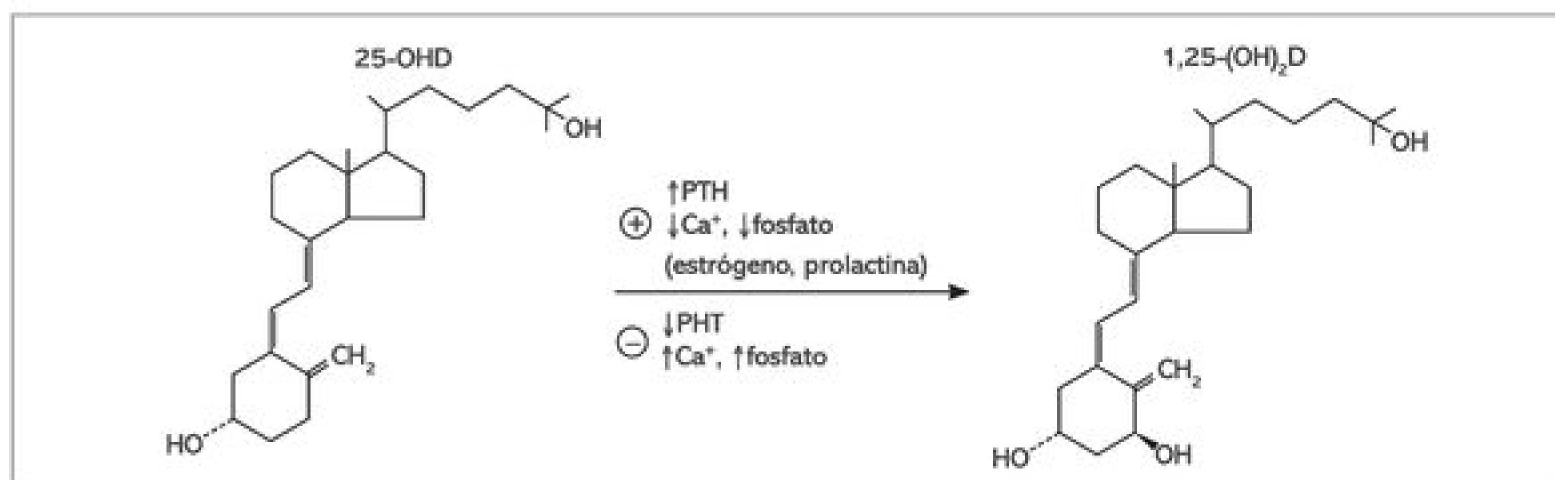


Figura 9. **Fatores que estimulam (+) e inibem (-) a conversão de vitamina D.**
Fonte: adaptada de Goodman et al., 1996.

Pró-vitamina D_3
(7-deidrocolesterol)

Pró-vitamina D_2
(ergosterol)

Luz UV

Vitamina D_3
(colecalciferol)

Vitamina D_2
(ergocalciferol)

Fígado
(25-hidroxilação)

Calcifediol
(25-OH-D_3)

Vitamina D_2
(25-OH-ergocalciferol)

Rins
1-α-hidroxilação

Calcitriol
1α,25-(OH)$_2$ vitamina D_3

1,25-(OH)$_2$-ergocalciferol
1α,25-(OH)$_2$ vitamina D_2

Figura 10. **Metabolização da vitamina D.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio hipocalcêmico produzido pelas células C da tireoide, cujos efeitos principais opõem-se àqueles do PTH. Ela diminui a atividade osteoclástica por ativar um receptor de calcitonina presente nos osteoclastos e atua no rim aumentando a excreção de cálcio. Dessa forma, pode ser útil no tratamento de osteoporose.

FÁRMACOS QUE ATUAM NA HOMEOSTASE ÓSSEA

Há vários fármacos que atuam na homeostase óssea. Aqui, são abordados apenas vitamina D, calcitonina, PTH (teriparatide), bifosfonatos, cinacalcet, estrógenos, (ranelato de) estrôncio, OPG recombinante e denosumab.

Vitamina D

A vitamina D ativa a via no sentido osteoclástico (catabólica), aumentando o *turnover* ósseo. Além disso, aumenta a absorção intestinal de cálcio. Usos clínicos: tratamento de osteomalacia e hipoparatireoidismo; prevenção e tratamento de osteoporose. O principal efeito colateral é a hipercalcemia.

Calcitonina

A calcitonina diminui a calcemia e a fosfatemia por reduzir a via catabólica (diminui atividade de osteoclastos). É útil no tratamento de osteoporose.

Teriparatide

A droga teriparatide é um fragmento dos 34 primeiros resíduos do PTH. Apresenta efeito igual ao PTH.

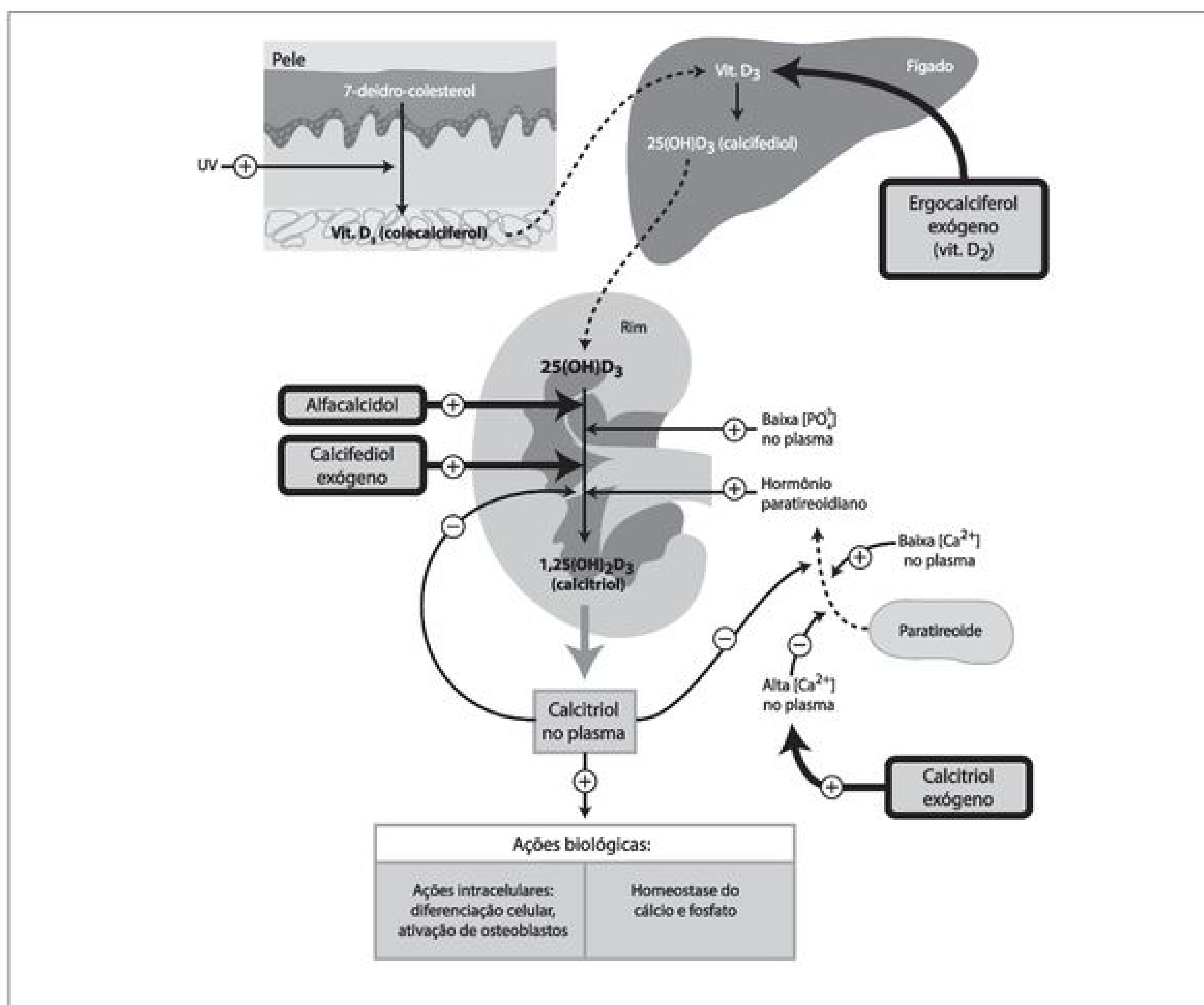


Figura 11. Biossíntese e efeitos da vitamina D.
Fonte: Rang et al., 2012.

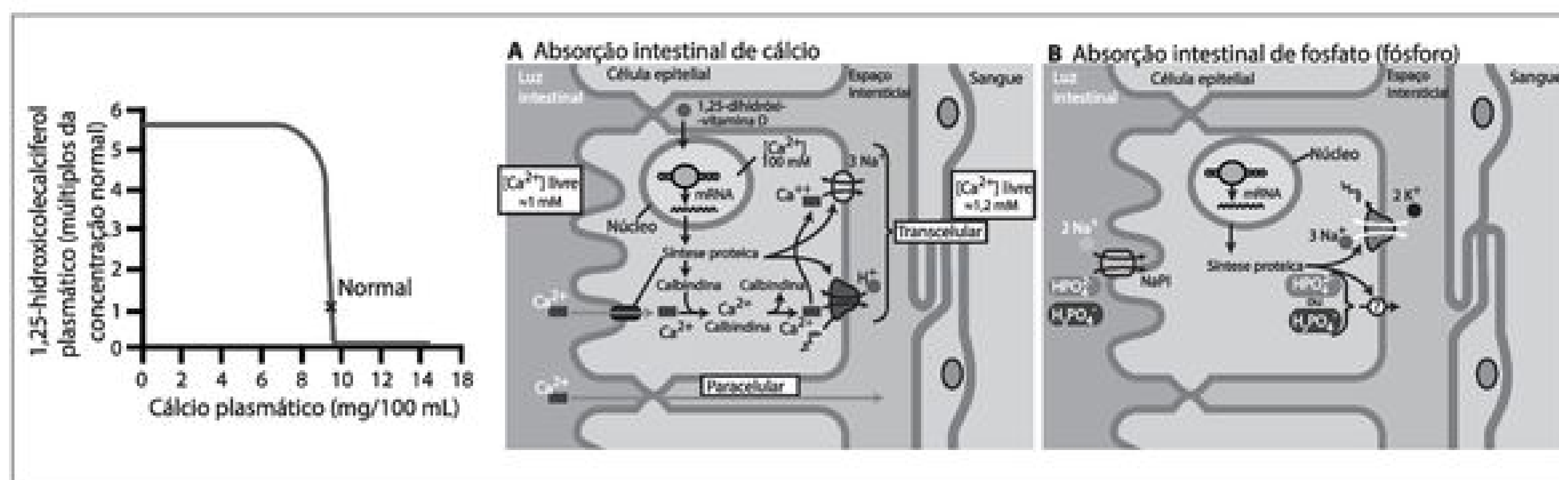


Figura 12. Efeitos sistêmicos e intracelulares da vitamina D sobre o Ca^{2+}.
Fonte: Guyton e Hall e Boron e Boulpaep, 2012.

No entanto, geralmente, é administrado de forma pulsátil, promovendo anabolismo ósseo. Dessa forma, seu uso é particularmente útil na osteoporose por ser a única droga que age estimulando a via anabólica.

Bifosfonatos

Os bifosfonatos são derivados do ácido pirofosfórico, componente da matriz óssea. Essa classe de droga apresenta afinidade pelo tecido ósseo, incorporando-se ao osso. Seus efeitos são: reforço da atividade apoptótica de osteoclastos e bloqueio das vias metabólicas dos osteoclastos necessárias para produzir proteínas fundamentais para fixação no osso. Dessa forma, o efeito resultante é a redução da capacidade catabólica de osteoblastos.

Há três gerações de bifosfonatos. A primeira não apresenta nitrogênio na estrutura, e o principal exemplo é o medronato. A segunda apresenta nitrogênio em cadeia linear, e o principal exemplo é o alendronato. A terceira apresenta nitrogênio em cadeia cíclica, e o principal exemplo é o zoledronato. A potência aumenta conforme a geração, ou seja, o zoledronato de terceira geração é muito mais potente do que o alendronato de segunda geração, que é muito mais potente do que o medronato de primeira geração.

Usos clínicos: tratamento de hipercalcemia, osteoporose e câncer (atrasaria o desenvolvimento de metástases ósseas de câncer de mama, reduzindo as fraturas e a dor óssea). Os principais efeitos cola-

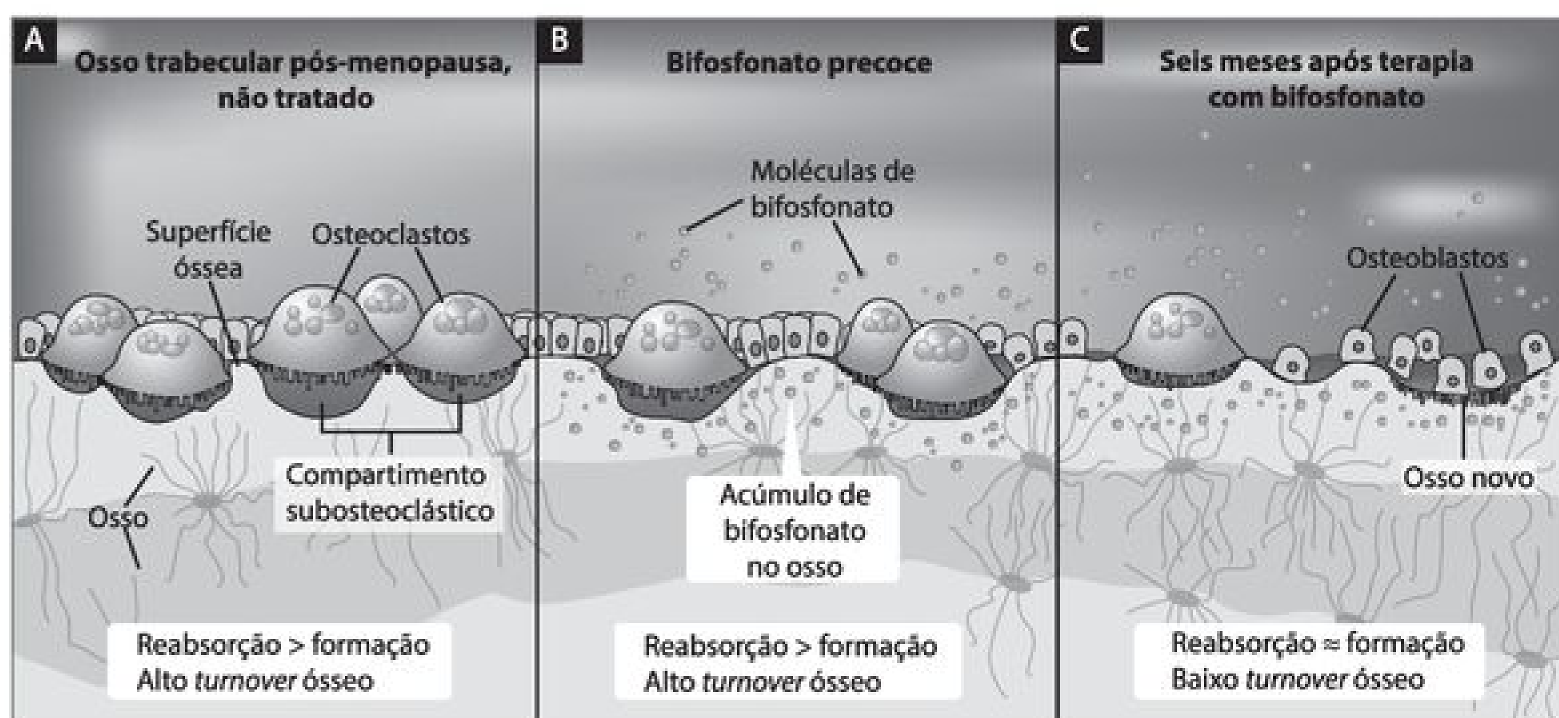


Figura 13. Mecanismo de ação dos bifosfonatos.
Fonte: Favus MJ, 2010.

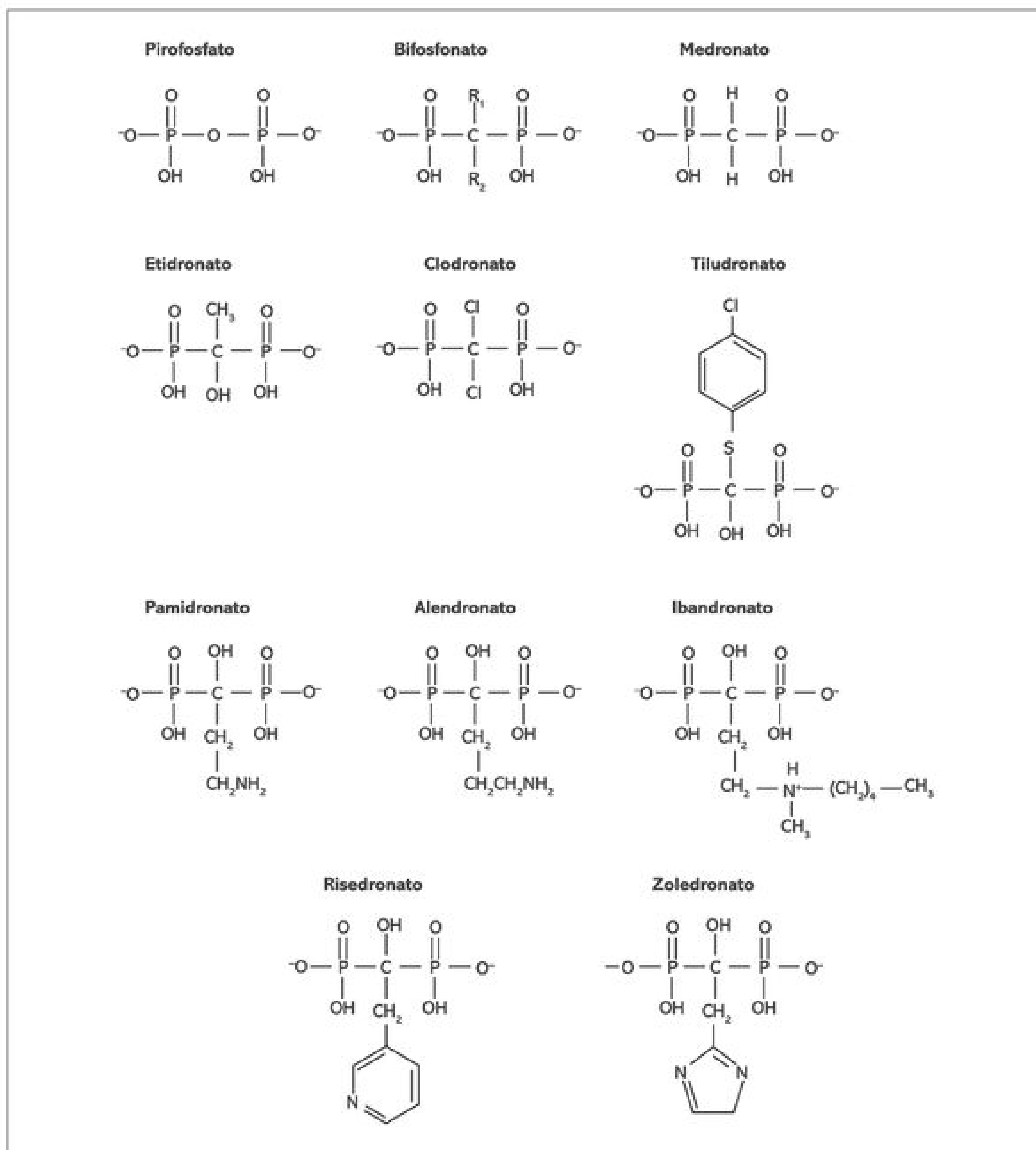


Figura 14. Estrutura química dos bifosfonatos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

terais são: irritação esofágica e esofagite. Em doses tóxicas, pode causar osteonecrose de mandíbula e hipocalcemia.

Cálcio

O cálcio na forma de droga é utilizado para repor os estoques de cálcio e corrigir a calcemia. É útil no tratamento de hipocalcemia e osteoporose, principalmente se utilizado em conjunto com vitamina D, que aumenta a absorção intestinal de cálcio.

Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio diminui a atividade catabólica e aumenta a atividade anabólica (assim como o teriparatide). Dessa forma, é útil no tratamento de osteoporose, principalmente quando o paciente

apresenta algum efeito adverso aos bifosfonatos. O mecanismo de ação não é totalmente esclarecido, mas acredita-se que ele substitua o cálcio na estrutura da matriz óssea e lá permaneça por anos.

Estrógenos (SERM – *selective estrogen receptor modulator*)

Na menopausa, ocorre reforço da desmineralização óssea por redução dos níveis de estrógenos. O principal problema desse tratamento é a ação múltipla desses hormônios (útero, câncer de mama, etc.). O mecanismo de ação ocorre por meio de redução da atividade osteoclástica e aumento da atividade osteoblástica. Dessa forma, há tentativas de se fazer drogas específicas, como o raloxifeno, que não tem efeito no útero nem nas mamas, minimizando o perigo de ser um fator facilitador do câncer de mama.

Cinacalcet

O cinacalcet é um cálcio-mimético que mimetiza o efeito estimulatório do cálcio no CaSR, ocasionando, portanto, a inibição da secreção de PTH. Dessa forma, diminui os efeitos catabólicos promovidos pelo PTH.

OPG recombinante (r-OPG)

A OPG recombinante liga-se ao RANKL, impedindo que ele se ligue ao RANK, ou seja, diminui a ativação de osteoclastos e, assim, diminui a via catabólica. É útil no tratamento de osteoporose.

Denosumab

O denosumab é um biológico com ação anti-RANKL. Ou seja, impede que o RANKL ligue-se ao RANK, diminuindo a via catabólica. Além de uso na osteoporose, tem grande uso em neoplasias que cursam com metástases ósseas, assim como os bifosfonatos, reduzindo a dor óssea e as fraturas.

Tratamento da osteoporose

A osteoporose é uma doença causada pela diminuição da densidade óssea, estando relacionada com a diminuição dos níveis de cálcio nos ossos. O tratamento da osteoporose é dividido em agentes antirreabsortivos e

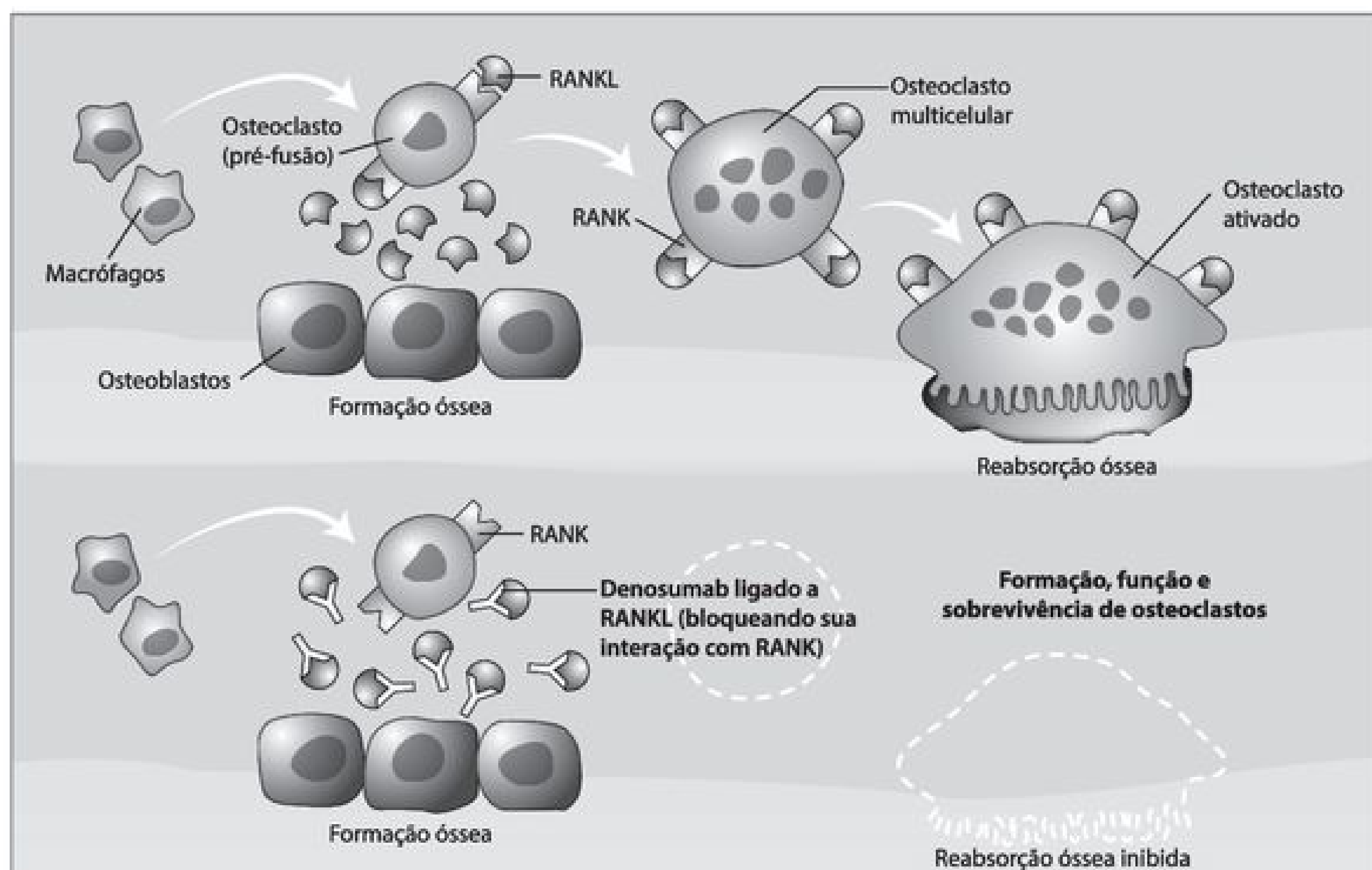


Figura 15. Denosumab e seu papel na inibição da formação, função e sobrevivência de osteoclastos
Fonte: Josse RG.

agentes anabólicos. De qualquer forma, atualmente, o tratamento não é único, sendo utilizados vários fármacos conforme a gravidade e o tempo da doença.

Agentes antirreabsortivos

Diminuem a perda de massa óssea, ou seja, diminuem a via catabólica (dos osteoclastos). Os fármacos são: bifosfonatos, calcitonina, estrogênios (SERM – raloxifeno), cálcio + vitamina D, estrôncio, r-OPG, denosumab e cinacalcet.

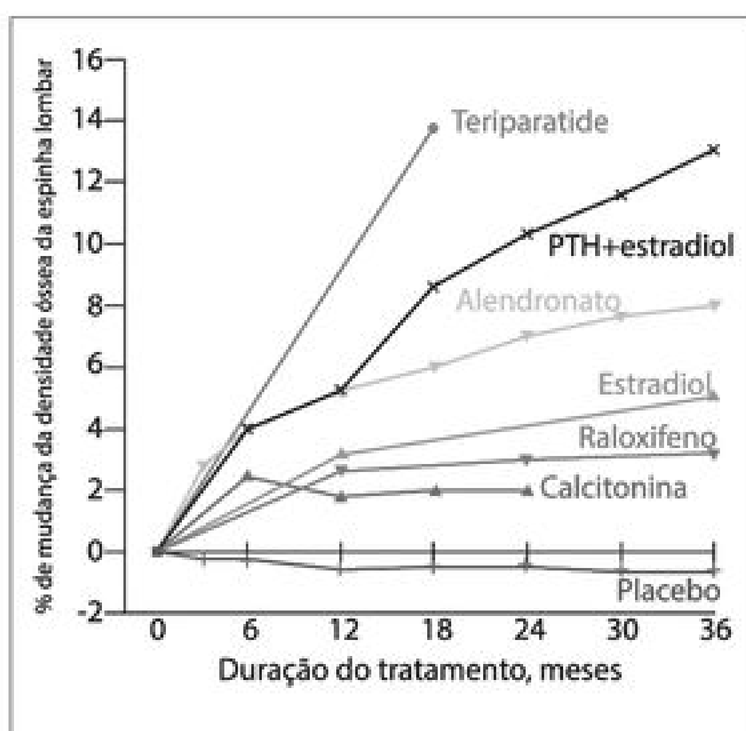


Figura 16. Efeito sobre a estrutura óssea de várias drogas antiosteoporose.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Agentes anabólicos

Estimulam a formação de matriz óssea, ou seja, estimulam a via anabólica (dos osteoblastos). Os fármacos são: PTH e teriparatide de forma pulsátil. O estrôncio e o estrógeno podem ser considerados também.

Tratamento da hipocalcemia

A hipocalcemia é uma situação grave e deve ser tratada. Infelizmente, a hipocalcemia está muito associada à remoção acidental das paratireoides durante a tireoidectomia, ou seja, decorrente de iatrogenia. Baixos níveis de PTH levam a baixos níveis de cálcio plasmático, resultando em quadros de tetania. O tratamento é feito com gluconato de cálcio, por VO ou EV, e cálcio (e vitamina D), por VO.

Tratamento da hipercalcemia

A hipercalcemia é uma situação grave e deve ser tratada. Geralmente, está associada à desidratação grave, de modo que a reidratação com grandes volumes de soro isotônicos é uma forma de tratamento. Além disso, uso de caliuréticos, como furosemida, pode

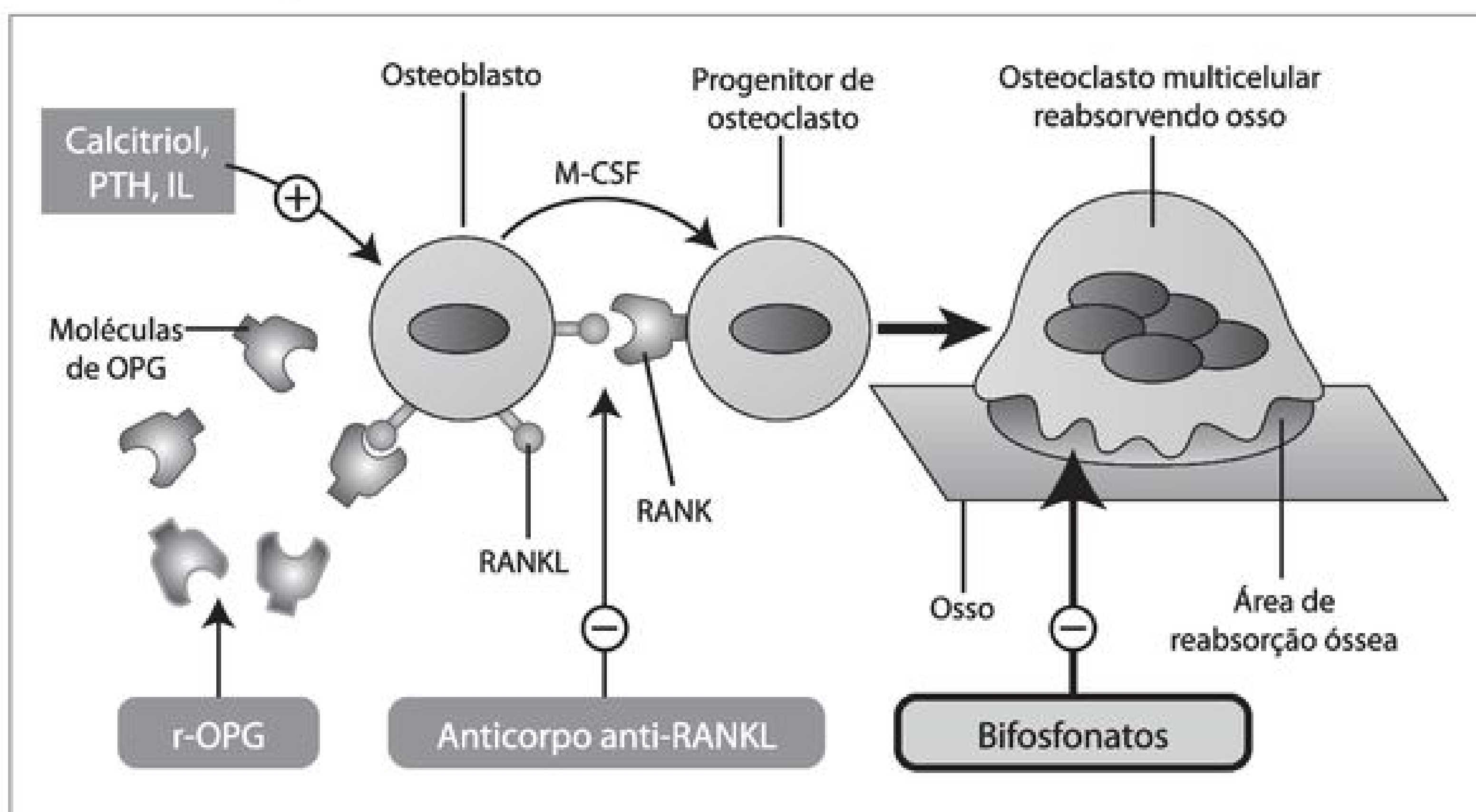


Figura 17. Mecanismo de várias drogas antiosteoporose.
Fonte: Ranget al., 2012.

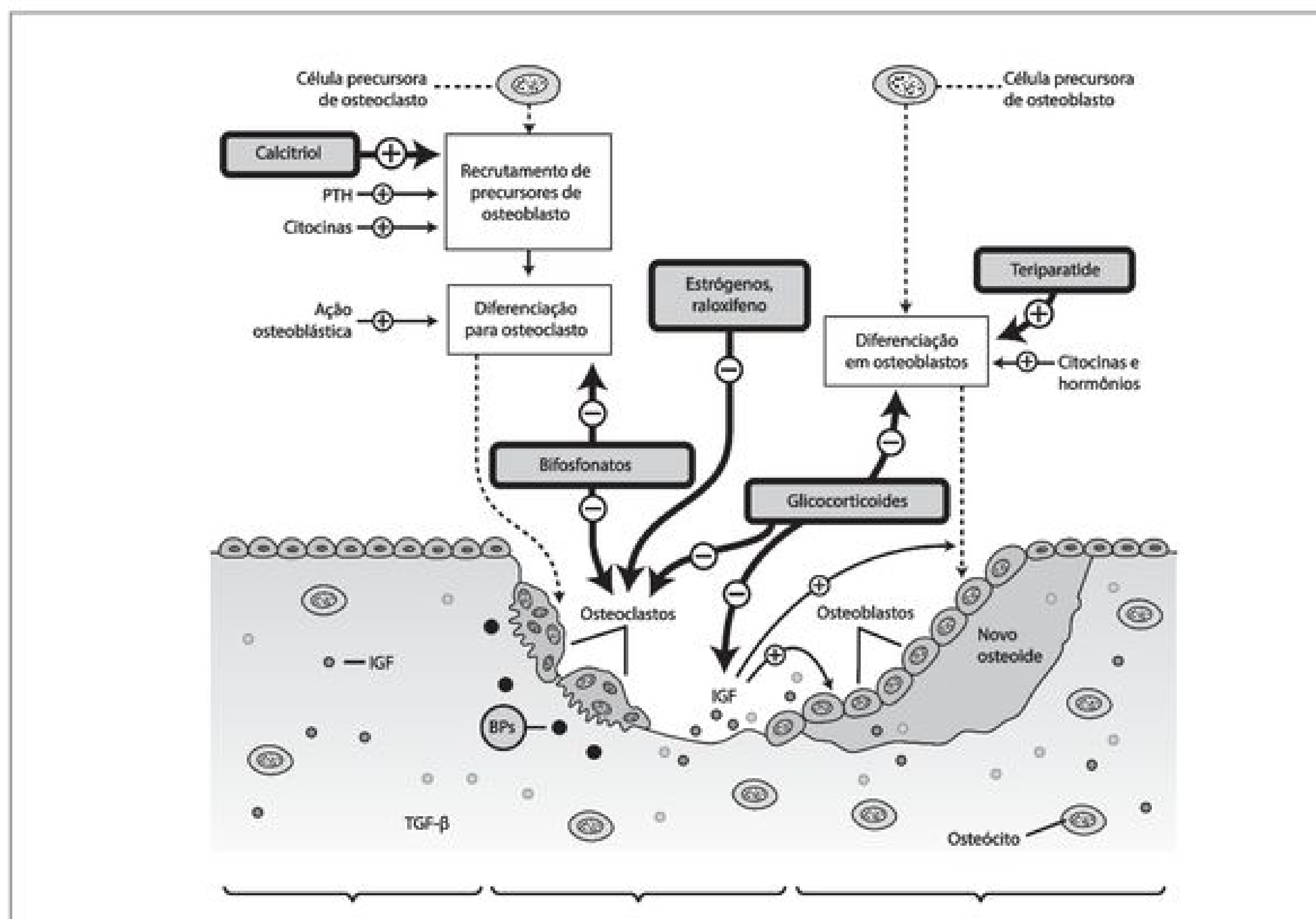


Figura 18. **Mecanismo de ação de várias drogas que agem no osso.**
Fonte: Rang et al., 2012.

ser útil. Dependendo da origem da hipercalcemia, pode ser importante utilizar: corticoide, calcitonina, bifosfonato EV e fosfato de sódio VO.

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed., Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Favus MJ. Biphosphonates for osteoporosis. NEJM 2010.
3. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
5. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
6. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11.ed. Philadelphia: Elsevier, 2006.
7. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
8. Josse RG. Bone biology and the role of RANK/RANKL/OPG pathway. Conference Report from the 2009 CGS Annual Scientific Meeting: Satellite Symposium.
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
10. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
11. Melmed S, et al. Williams textbook of endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

26

HORMÔNIOS SEXUAIS

INTRODUÇÃO

Os hormônios sexuais são: estrógenos, progesterona e androgênios. Neste capítulo, cada hormônio sexual é abordado separadamente, utilizando como base a estrutura química, a fisiologia, os efeitos, o metabolismo, seus usos clínicos e seus efeitos adversos. Em seguida, alguns tópicos específicos e a farmacologia envolvida dentro desses tópicos também são descritos aqui.

ESTRÓGENOS

Há vários estrógenos, mas os principais são três: estradiol, estriol e estrona. O estradiol é o mais potente dos três, sendo sintetizado majoritariamente pelos ovários, ao contrário dos outros, que são sintetizados pela adrenal e pela placenta, principalmente. Os estrógenos são sintetizados com base em androgênios (androstenediona e testosterona) utilizando a enzima aromatase (CYP 19).

Os efeitos fisiológicos dos estrógenos são: desenvolvimento puberal e de caracteres sexuais secundários femininos – aumenta movimentação uterina, de trompas e estimula anabolismo; diminui níveis de colesterol. São metabolizados a estrógenos conjugados e estriol.

Alguns pontos da fisiologia devem ser destacados: a secreção de GnRH é pulsátil, estimulando a produção de LH/FSH (gonadotrofinas). Isso é importante em virtude da utilização de análogos de GnRH de forma contínua, que inibem o eixo e causam infertilidade (castração farmacológica). Mais detalhes sobre isso podem ser encontrados no Capítulo 23 – "Farmacologia do hipotálamo e da hipófise". Outro detalhe importante é a mudança do perfil de *feedback* do eixo, pois ora os estrógenos fazem *feedback* negativo, ora fazem *feedback* positivo.

Como drogas, os estrógenos são utilizados no tratamento de câncer de próstata, hirsutismo e acne. No entanto, causam náusea e vômitos, câncer de mama e de endométrio, cefaleia e hipertensão e estão relacionados a fenômenos tromboembólicos.

Importante: a droga anastrozol inibe a aromatase e é utilizada no tratamento de câncer de mama.

PROGESTERONA

A progesterona tem estrutura semelhante à da testosterona e, dessa forma, suas ações são semelhantes. A progesterona promove estímulo ao endométrio secretor, aumenta o muco cervical, reduz movimento uterino, aumenta ácinos em glândulas mamárias e está envolvida na termogênese. Na ovulação, há queda da temperatura e, logo após, aumento da temperatura, de forma que algumas mulheres "sentem" quando

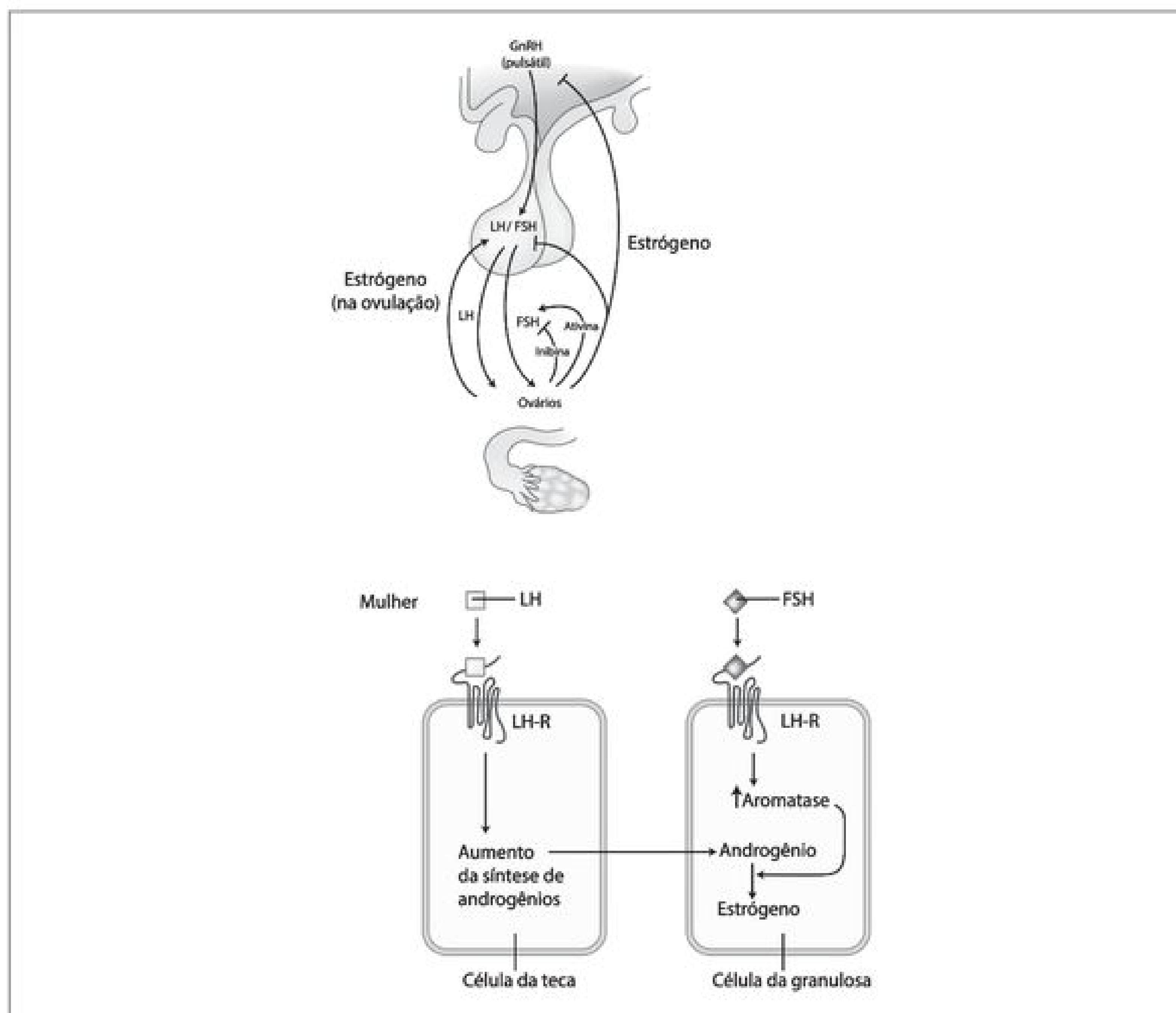


Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-ovário.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

ovularam. É sintetizada pelos ovários (corpo lúteo), que é mantido pela gonadotrofina coriônica (hCG) até que a placenta consiga sintetizar esse hormônio, em colaboração com a adrenal do feto.

Causa a masculinização do feto feminino, de forma que, no parto, o sexo da criança pode ser definido de forma errada, gerando grande trauma à família e ao indivíduo. É metabolizado a pregnanediol, que é excretado pela urina – dosagem de pregnanediol na urina permite avaliar a síntese de progesterona; no caso de morte fetal, por exemplo, os níveis desse metabólito estão baixos.

O principal uso na atualidade é no tratamento de tensão pré-menstrual (TPM). Derivados da progesterona (progestágenos) são utilizados como anovulatórios (contraceptivos) e para hormonoterapia pós-menopausa. A progesterona age em seus receptores e, de certa forma, tem efeitos opostos aos estrógenos.

ANDROGÊNIOS

Os principais androgênios são a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT) (metabólito ativo mais potente do que a testosterona). O efeito dos androgênios é o desenvolvimento de caracteres sexuais masculinos secundários. Além disso, estimulam glândulas sebáceas (acne) e aumentam o anabolismo. São metabolizados a 17-cetoesteróis. Causam alterações hepáticas (icterícia, peliose – formação de cavidades

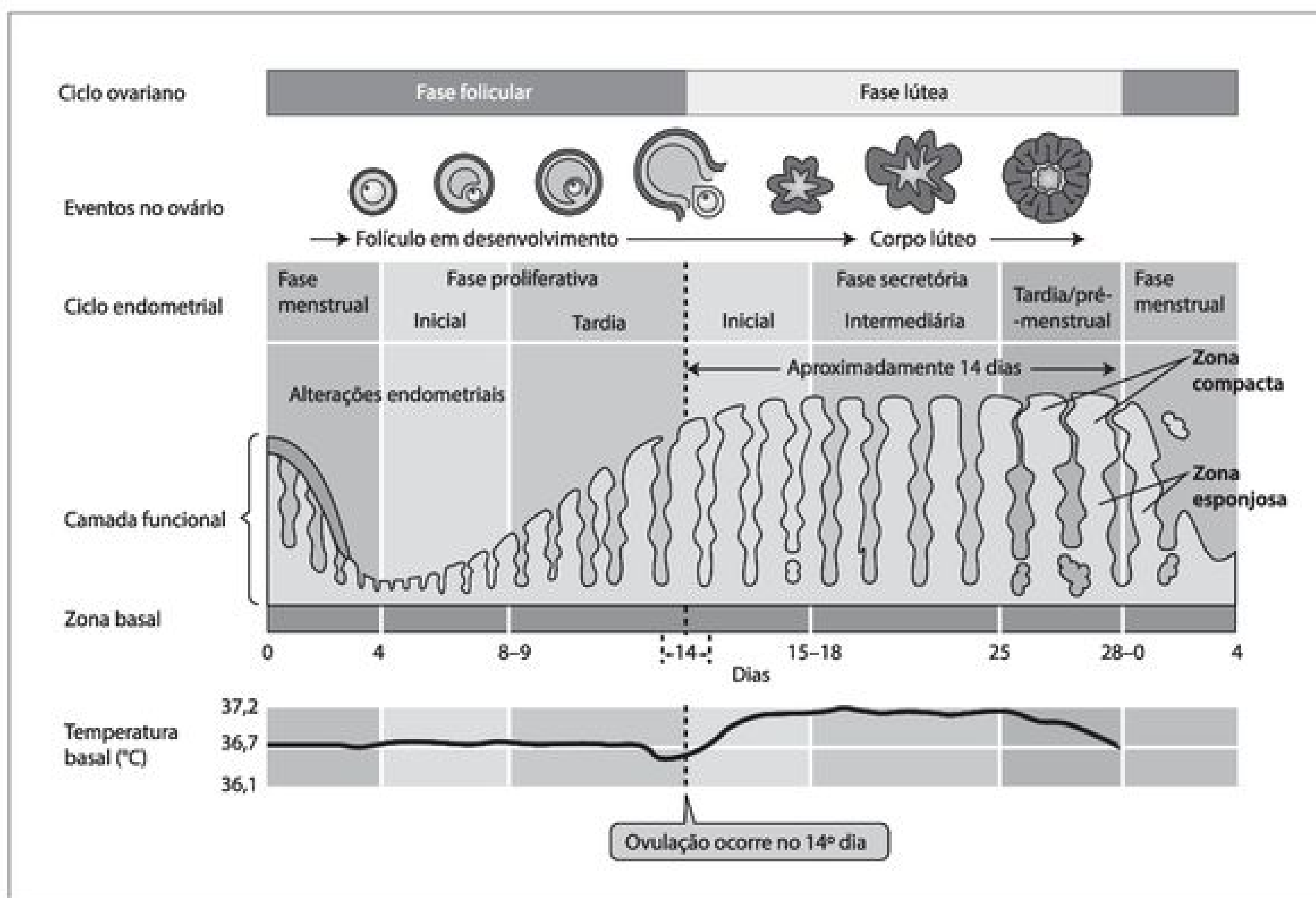


Figura 2. **Ciclo menstrual – alterações no endométrio e no ovário.**
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

sanguíneas) e adenocarcinoma hepático. Os principais usos, além do *doping*, são: anabolismo (para pacientes HIV/aids), eritropoese e edema angioneurótico hereditário.

FÁRMACOS ANOVULATÓRIOS (ANTICONCEPCIONAIS)

Desde 1920, os efeitos anovulatórios de estrógenos, progesterona e testosterona são conhecidos. Entretanto, só começaram a ser utilizados a partir de 1960, principalmente em razão dos efeitos colaterais e das dificuldades técnicas: náuseas e vômitos (estrógenos), necessidade de aplicação diária da droga IM (progesterona) e graves efeitos da testosterona na mulher. Com o avanço da indústria química, drogas derivadas desses hormônios foram feitas com menos efeitos colaterais e maior facilidade de utilização, permitindo o uso no cotidiano.

A ingestão diária dos fármacos anovulatórios mantém os níveis de estrogênio e progesterona elevados, inibindo, assim, o eixo hipotálamo-hipófise-ovários e a síntese de gonadotrofinas. Ou seja, não ocorrem novo recrutamento de folículos e ovulação.

Progestágenos

Os progestágenos são ativos por VO ou usados IM a cada 1 ou 3 meses. São derivados 17-hidroxiprogesterona ou 19-nortestosterona. O principal derivado 17-hidroxiprogesterona é a medroxiprogesterona (Provera®), que é utilizada uma vez a cada 3 meses por injeção IM, ou seja, é bem prática, porque evita ingestão diária de pílulas ou injeções diárias/semanais. O principal derivado 19-nortestosterona é a "minipílula", que deve ser administrada diariamente, porém, tem eficácia menor. A mulher não menstrua ao utilizar progestágenos.

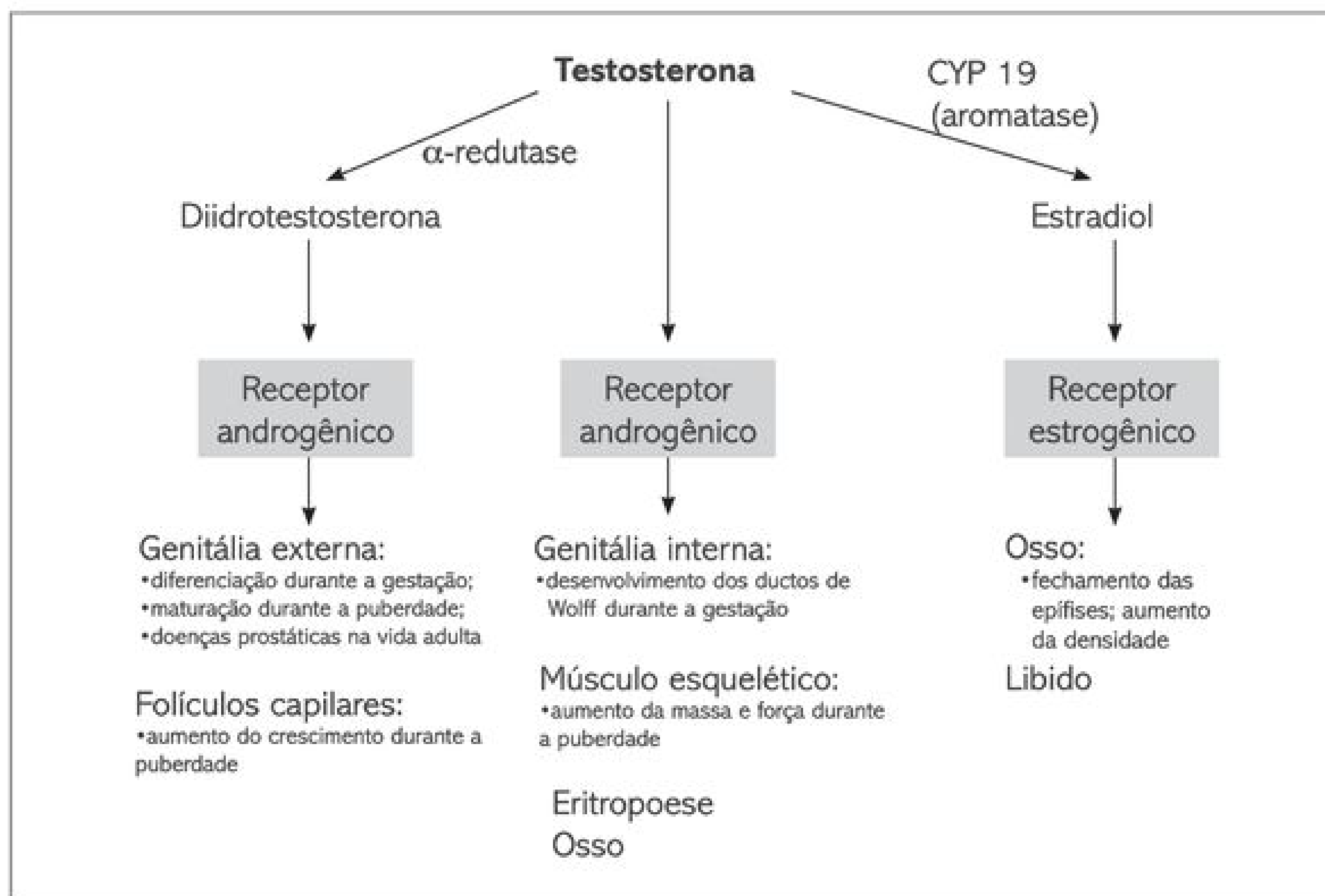


Figura 3. **Efeitos da testosterona.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

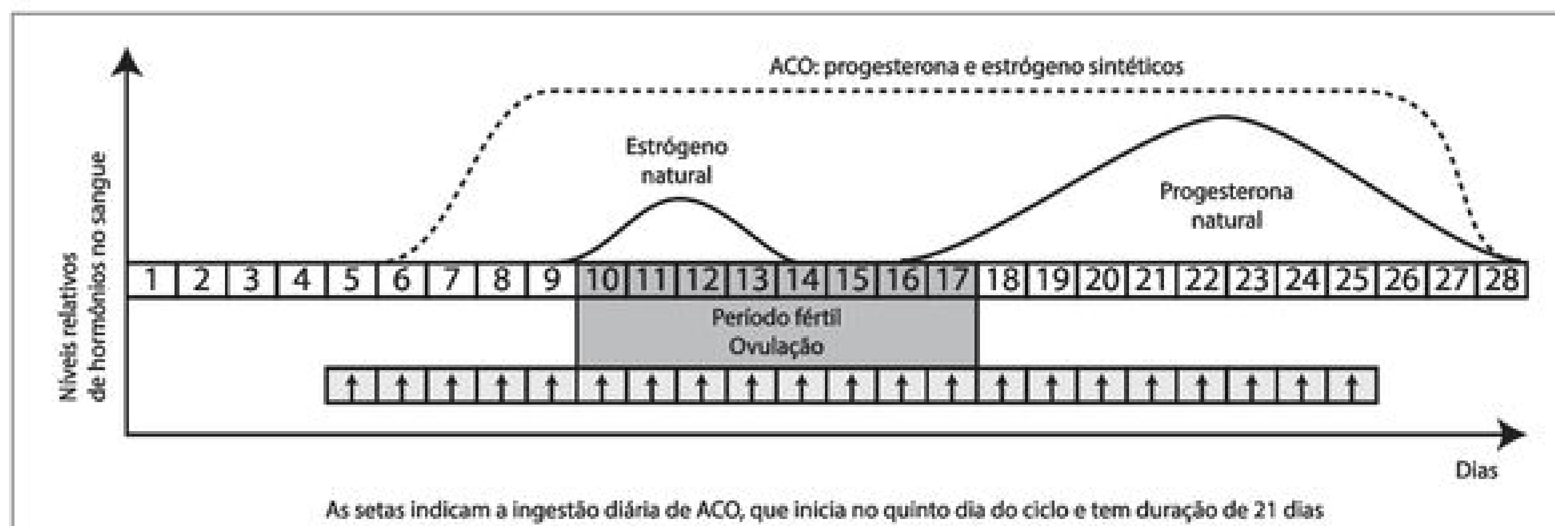


Figura 4. **Oscilação de hormônios sexuais na ausência e presença de anovulatórios.**
Fonte: adaptada de Thomas e Jones, 1979.

Promovem espessamento do muco cervical, dificultando a passagem dos espermatozoides, alteram a receptividade do endométrio à implementação do ovo fecundado e inibem a ovulação em cerca de 50% dos ciclos menstruais. Deve-se destacar que a eficácia não é de 100%. No entanto, caso sejam combinados progestágenos com etinilestradiol, por exemplo, pode-se chegar a 99,9% de eficácia. Causam cefaleia, depressão, ganho de peso e alteração da libido.

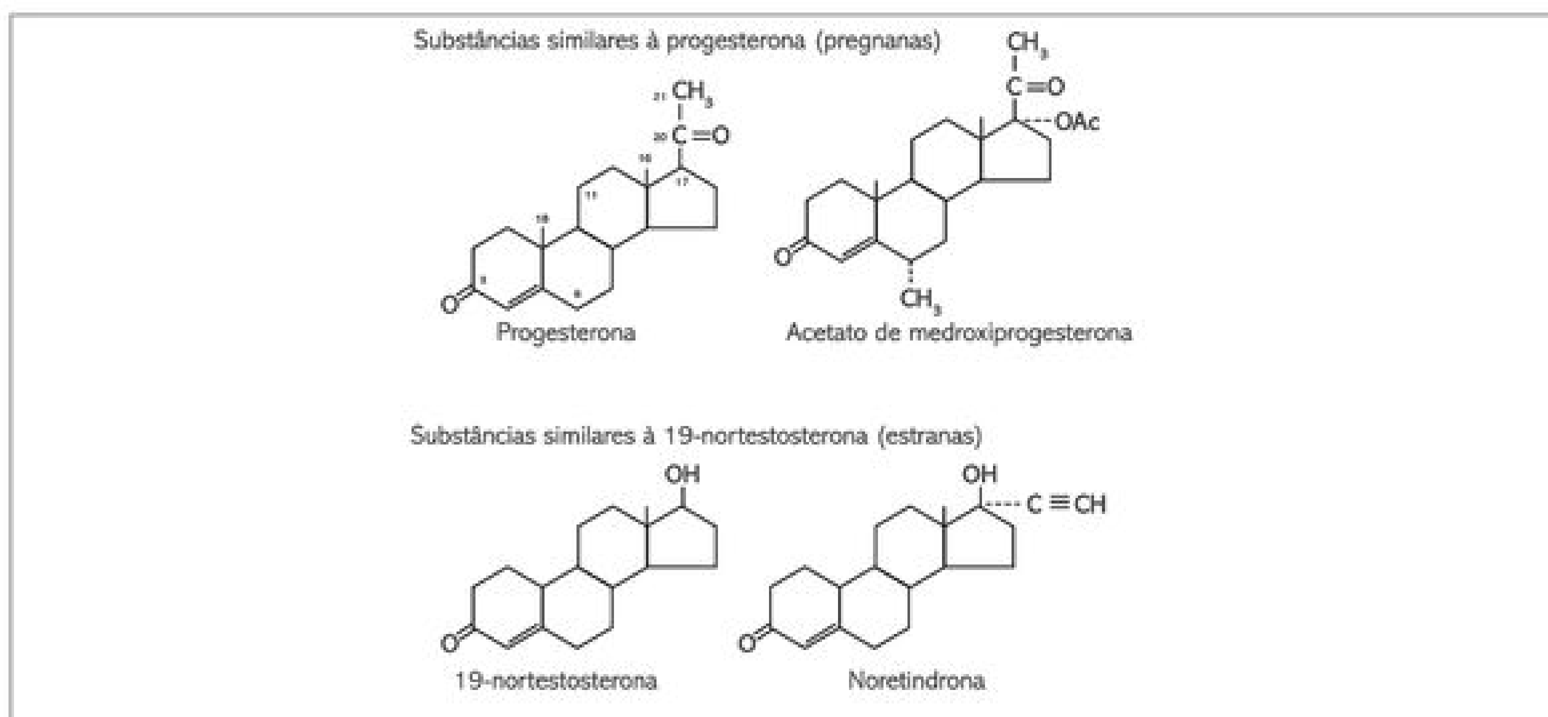


Figura 5. Estrutura química da progesterona e 19-nortestosterona e seus derivados.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Etinilestradiol

O etinilestradiol é utilizado de forma combinada com progestágenos. É dado por 20 a 21 dias até que, na queda dos níveis de estrógenos, a mulher menstrua. Os efeitos adversos são náusea e vômitos e, por isso, a orientação é tomar antes de dormir.

Deve-se atentar a alterações cardiovasculares, como tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio, assim como alterações hepáticas (neoplasias benignas e malignas ou hepatopatias crônicas), neoplasia de mama ou órgão genital, diabete melito, hipertensão arterial grave, lactantes (pode interferir na qualidade e na quantidade de leite), tabagistas e pré-operatório de cirurgia de grande porte.

PÍLULA DO DIA SEGUINTE

A pílula do dia seguinte, ou contraceptivo de emergência, é utilizada no caso de falha do preservativo. Antigamente, era utilizado estrógeno potente por 5 dias, ou seja, vômitos e náuseas por 5 dias. Caso falhe, deve-se realizar curetagem, em razão da ação dos hormônios sobre o feto.

Atualmente, utilizam-se 200 mcg de etinilestradiol e 1.000 mcg de levonorgestrel divididos em 2 doses com intervalo de 12 horas ou 1.500 mcg de levonorgestrel divididos em 2 doses em intervalo de 12 horas. A primeira dose deve ser ingerida até 72 horas após a relação sexual desprotegida. Usos repetidos levam à perda de eficácia.

Quando administrado na primeira fase do ciclo menstrual, altera os folículos e impede ou retarda a ovulação por vários dias. Quando administrado na segunda fase do ciclo menstrual, altera o transporte dos espermatozoides e do óvulo nas trompas (contratilidade das tubas), modifica o muco cervical e interfere na mobilidade dos espermatozoides. De um modo ou de outro, impede o encontro entre óvulo e espermatozoide, não ocorrendo a fecundação (ou seja, não é droga abortiva). Os efeitos colaterais são: náuseas, vômitos, mastalgia, cefaleia e dor abdominal.

ANTIPROGESTÁGENOS

O principal exemplo é a mifepristona (RU486), que impede a ação da progesterona. O feto requer progesterona para seu desenvolvimento. Dessa forma, o RU486 é uma pílula abortiva. Possui eficiência de 80% e, se usado com prostaglandina, eficiência de 95%. Seu uso é proibido por lei no Brasil.

ANTIESTRÓGENOS

Os antiestrógenos atuam em receptores de estrógenos. É interessante notar que podem atuar como agonistas ou antagonistas, dependendo da droga e do receptor. Como os estrógenos atuam em vários tecidos e apresentam efeitos colaterais importantes,

como câncer de mama e de endométrio, prefere-se o uso de drogas seletivas, os moduladores seletivos de receptor de estrógeno (*selective estrogen receptor modulators* – SERM). O tamoxifeno, por exemplo, atua no endométrio e no osso como agonista e na mama como antagonista (ou seja, é particularmente útil no câncer de mama); o raloxifeno atua apenas no osso como agonista, e nos demais tecidos como antagonista, sendo importante no tratamento de osteoporose (ver Capítulo 25 – "Farmacologia óssea"). Outra droga de destaque é o clomifeno, útil para provocar ovulação, pois atua em receptores hipotalâmicos impedindo a inibição de estrógenos e, assim, aumentando os níveis de gonadotrofinas – é análogo a utilizar gonadotrofinas, só que mais barato.

ANTIANDRÓGENOS

Dentre os antiandrógenos, destacam-se os inibidores da 5α-redutase, enzima responsável pela formação de DHT, que apresenta mais ação androgênica do que a própria testosterona. A finasterida (Proscar®) é um anti-5α-redutase e é útil no tratamento da hipertrofia de próstata.

Outras drogas com ação antiandrogênica são: espironolactona (antagonista de receptor de andrógenos; outras drogas da mesma classe mais potentes: flutamide, bicalutamide e nilutamide; o grande problema é que, com o antagonismo de androgênios, há estímulo para maior secreção de LH, que estimula maior produção de androgênios, anulando o antagonismo), ciproterona (derivado da progesterona que exibe fraca atividade progestacional; agonista parcial em receptores androgênicos, competindo pela DHT – por meio de efeito hipotalâmico, deprime a síntese de gonadotrofinas), antifúngicos (p.ex., cetoconazol – inibe CYP necessários para o metabolismo da testosterona) e análogos de GnRH (mecanismo de ação: não estímulo a secreção de LH, levando a uma castração farmacológica).

Tabela 1. Atividade dos SERM: agonista e antagonista em tecidos específicos

	Mama	Endométrio	Osso
Estrógeno	+++	+++	+++
Tamoxifeno	–	+	+
Raloxifeno	–	–	++

Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

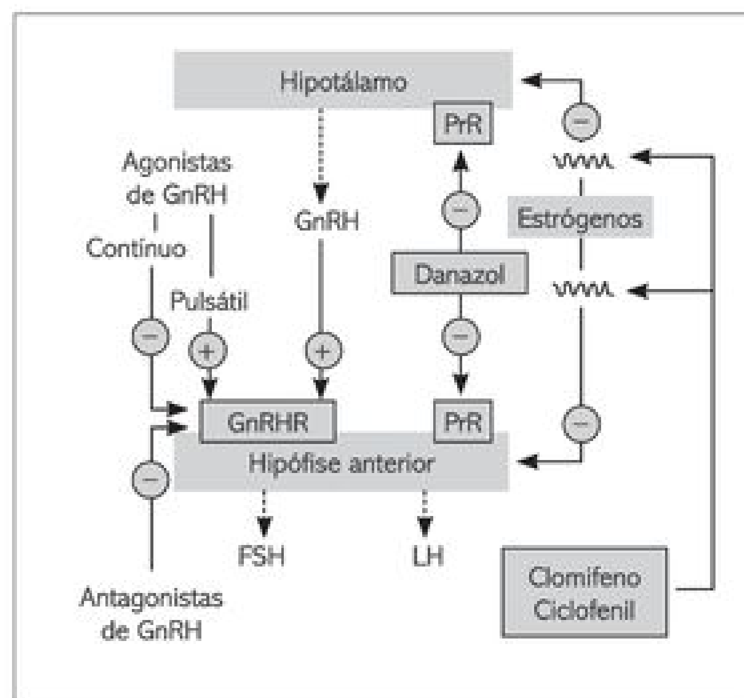


Figura 6. Alvo de ação de antiestrógenos.
PrR: receptor de progesterona.
Fonte: Rang et al., 2012.

Figura 7. Mecanismo de ação de inibidores 5α-redutase.
SHBG: globulina ligadora de hormônio sexual.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Figura 8. Resumo do alvo de ação de drogas anti-hormônios sexuais.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
5. Melmed S, et al. Williams textbook of endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

27

OCITÓCICOS E RELAXANTES UTERINOS

INTRODUÇÃO

O parto apresenta três fases: dilatação do colo, expulsão do feto e dequitação da placenta.

OCITÓCICOS

Ocitócico é uma substância que contrai o útero e, às vezes, está contraindicado no parto. Provém do grego e significa "parto rápido". Para ocorrer a contração, é necessário que haja aumento dos níveis de cálcio na célula muscular. Além disso, o ocitócico estimula a formação de miosina de cadeia leve, por meio de uma quinase (MLCK).

Hormônios

Estrogênios aumentam a contração uterina – não o suficiente para abortar. Progesterona, por sua vez, reduz a contração. Em relação ao sistema nervoso autônomo, o parassimpático estimula a contração e o simpático tem dois efeitos: se for beta2, promove relaxamento; se for alfa, promove contração.

Prostaglandinas

As prostaglandinas são moléculas derivadas do ácido aracdônico. Há vários tipos de prostaglandinas, sendo que os subtipos ε_1, ε_2, Φ_{1alfa} e Φ_{2alfa} estimulam a contração uterina e o ε_3 relaxa o útero. Destas, a ε_2 tem destaque em virtude da droga misoprostol, feita para úlcera gástrica. Na secreção prostática, há várias prostaglandinas, sendo que a infertilidade ou a fertilidade talvez se deva, como um dos vários fatores, a um balanço entre prostaglandinas que contraem e relaxam o útero.

O efeito adverso, além de náuseas e vômitos, é o aborto. Têm sido utilizadas para o aumento da dilatação do colo uterino antes de se iniciar o trabalho de parto com ocitocina ou na ocasião em que a mulher já está em trabalho de parto, mas o colo está pouco dilatado.

Ocitocina

A ocitocina é um decapeptídeo que é destruído pela ocitocinase. Também é um hormônio e promove contrações uterinas ritmadas e espiraladas. Apresenta estrutura química semelhante à da vasopressina (ADH) – no útero não gravídico, a vasopressina apresenta maior ação ocitócica do que a própria ocitocina. Além do efeito ocitócico, é importante na ejeção do leite. Em altas doses, após o parto, usa-se ocitocina para contração tetânica do útero para conter hemorragia pós-dequitação da placenta.

Nota: diuréticos são utilizados no tratamento de TPM, porque têm o possível mecanismo de contrabalancear o efeito do ADH.

Alcaloides de ergot

Os alcaloides de ergot apresentam várias ações, mas o princípio ocitócico é a ação em receptores alfa-adrenérgicos. São utilizados para estancar hemorragias pós-parto, tendo a facilidade de serem bem absorvidos pelo trato gastrointestinal (TGI), ou seja, podem ser administrados por via oral (VO).

RELAXANTES UTERINOS

Os relaxantes uterinos têm efeito oposto aos ocitócicos.

Papaverina

A papaverina, embora derivada do *Papaver somniferum*, não é opiáceo. Impede a ação da fosfodiesterase, aumentando o efeito relaxante do cAMP.

Sulfato de magnésio ($MgSO_4$)

O sulfato de magnésio antagoniza o cálcio, de forma que se torna relaxante. Toda mulher em pré-eclâmpsia era tratada com sulfato de magnésio. Atualmente, apenas alguns serviços o utilizam.

Butilescopolamina (Buscopan®)

A butilescopolamina é um antimuscarínico e, assim, inibe o efeito de contração pelo parassimpático.

Beta2-agonistas

Os beta2-agonistas apresentam efeito relaxante por ativarem receptores beta2-agonistas, que aumentam os níveis de PKA e, assim, de cAMP. Principais drogas: salbutamina e terbutalina.

Aspirina

A aspirina inibe a COX, enzima responsável pela metabolização do ácido aracdônico a prostaglandinas. O efeito é prolongado (e não rápido), sendo utilizada no trabalho de parto precoce com o intuito de prolongar a gestação. Principal efeito adverso é provocar obstrução precoce do ducto arterioso.

Antagonista de ocitocina-atosibano

O atosibano é uma droga útil no tratamento do trabalho de parto prematuro, pois antagoniza o receptor de ocitocina e possui poucos efeitos colaterais. Infelizmente, tem custo elevado.

Verapamil

Verapamil é um bloqueador de canal para cálcio e é relaxante uterino justamente por bloquear o efeito do cálcio em promover a contração.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
2. Oliveira TA, Taborda WC. Antagonista da ocitocina-atosibano no tratamento do trabalho de parto pré-termo. Feminina 2004; 32(8):653-6.
3. Zugaib M (ed.). Zugaib obstetrícia básica. Barueri: Manole, 2014.

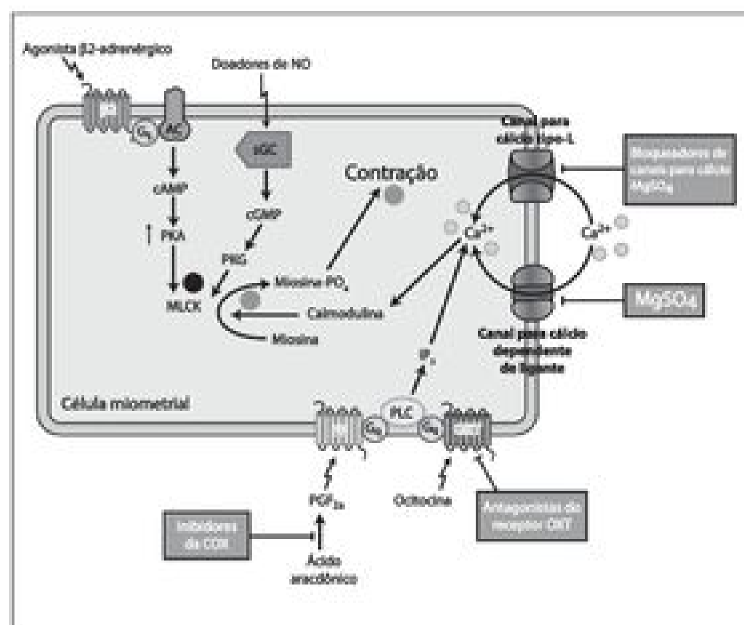


Figura 1. Mecanismo de ação dos relaxantes uterinos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tabela 1. Comparação do efeito de alguns alcaloides de ergot

	Ocitócico	Vasoconstritor	Alfa-bloqueador	SNC	DA	5-HT
Ergotamina	+++	+++	+	+	-	-
Ergobasina	+++	++	+	+	-	-
Derivado hidrogenado	+	+	+++	+++	-	+++
Bromocriptina	+	+	+	+	+++	+

28

ANTIDIABÉTICOS

INTRODUÇÃO

Os antidiabéticos, fármacos utilizados no tratamento do diabete, têm como foco principal a redução da hiperglicemia. Para entender seu funcionamento, é necessário primeiro entender a fisiologia do pâncreas endócrino e da glicose.

INSULINA

A insulina é um hormônio peptídico sintetizado pelo pâncreas endócrino, especificamente pelas células beta (B). Seus efeitos são:

- estimular anabolismo e inibir catabolismo;
- estimular captação de glicose (principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo);
- estimular glicogênese, inibir glicogenólise e gliconeogênese;
- estimular síntese proteica e inibir proteólise;
- estimular lipogênese e inibir lipólise.

Para exercer seu efeito, liga-se ao receptor de tirosina quinase, que deve ser dimerizado para ativar a via. As subunidades α, extracelulares, ativam as subunidades β, intracelulares, que se autofosforilam ativando diversas vias de sinalização. As principais são duas: a via IRS/PI3K/AKT, responsável pelas ações metabólicas propriamente ditas (destaque à

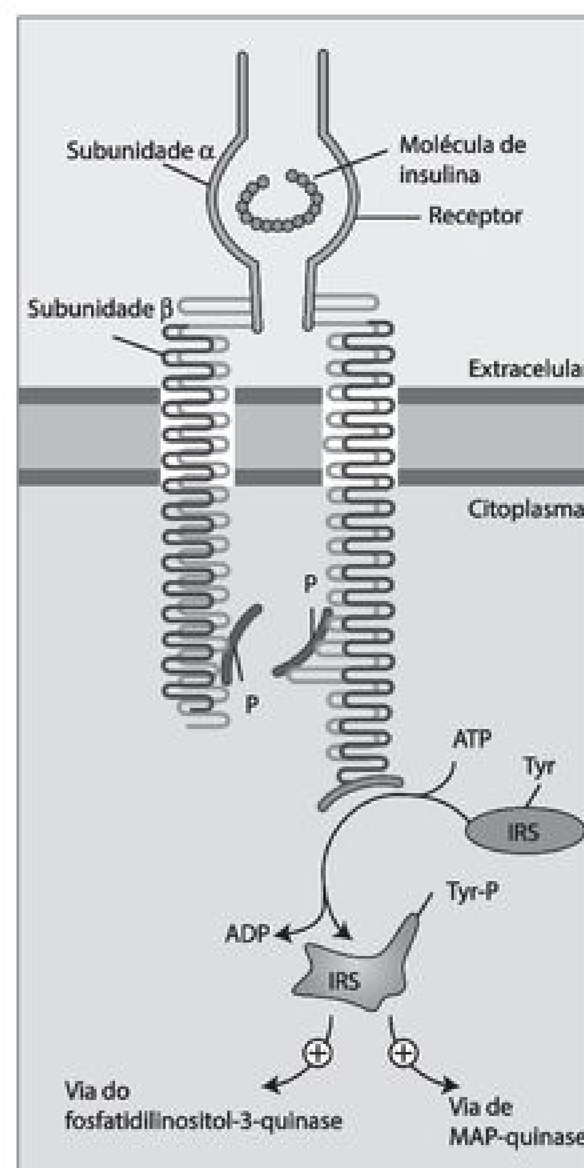


Figura 1. Receptor de insulina e transdução do sinal. Fonte: Katzung et al., 2010.

inserção de Glut4, que capta glicose); e a via MAPK, responsável pelo crescimento celular. A Figura 2, adaptada de Boron, explicita, com rigor, as vias de sinalização da insulina.

Na resistência à insulina, a via IRS/PI3K/AKT está menos ativada, provavelmente por uma resposta inflamatória sistêmica que ativaria fosfatases, diminuindo os componentes dessa via (da outra também).

No pâncreas endócrino, há quatro tipos celulares: células A (25%) secretoras de glucagon; células B (60%) secretoras de insulina; células D (10%) secretoras de somatostatina; e células PP (5%) secretoras de polipeptídio pancreático. Na sua síntese, a insulina é inicialmente traduzida como preproinsulina, metabolizada à proinsulina e, finalmente, metabolizada à insulina (cadeias A e

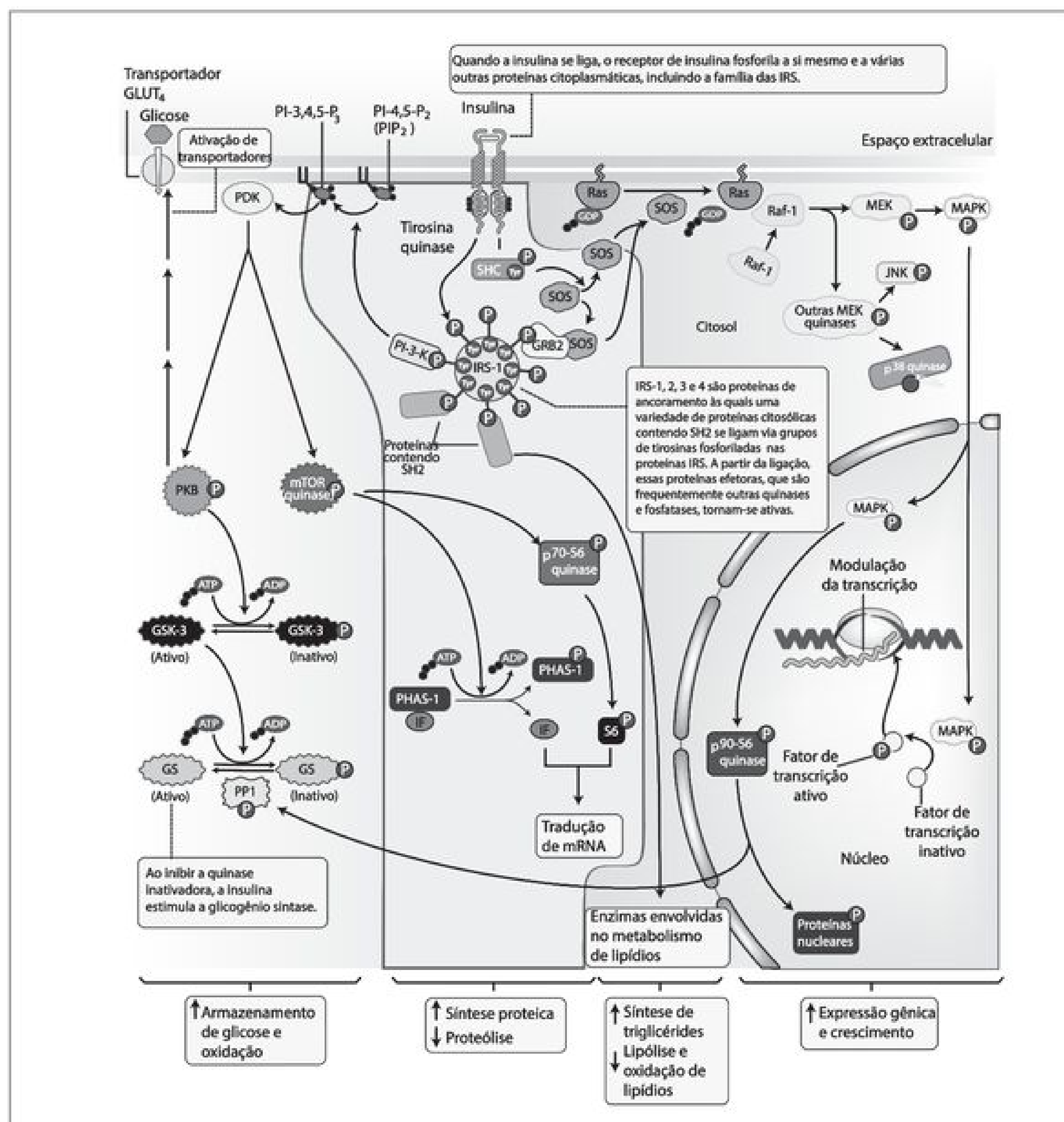


Figura 2. Vias de sinalização da insulina.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

B) e peptídio C. Isso é importante no diagnóstico diferencial de diabete melito (DM) tipos 1 e 2, pois a dosagem de peptídeo C no sangue indica que a pessoa é produtora de insulina.

O principal estímulo para a secreção da insulina é a elevada glicemia. Sendo hormônio peptídico, a insulina fica armazenada em vesículas e, após estímulo, é secretada. Além da elevada glicemia, há outros secretagogos, como peptídios do trato gastrointestinal, glucagon, agonistas beta-adrenérgicos, etc. Deve-se destacar o papel inibitório da somatostatina na secreção de insulina. A glicose entra pelo Glut2, transportador de baixa afinidade pela glicose. Ela é metabolizada, aumentando os níveis de ATP, que levam ao fechamento de um canal para K^+. Assim, ocorre despolarização com ativação de canais para Ca^{2+} voltagem-dependentes, que culminam na secreção de insulina.

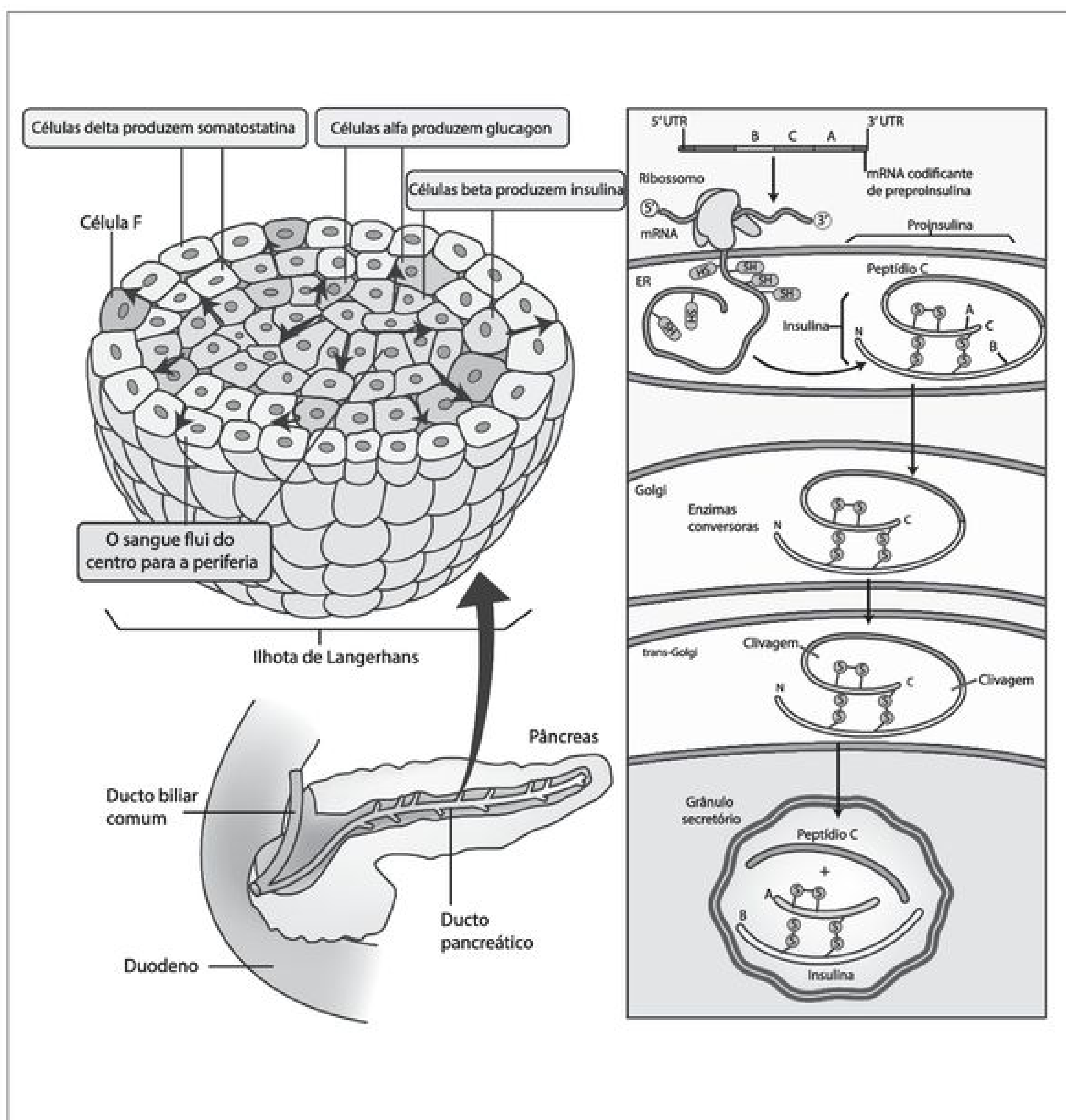


Figura 3. Ilhota pancreática e secreção de insulina.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

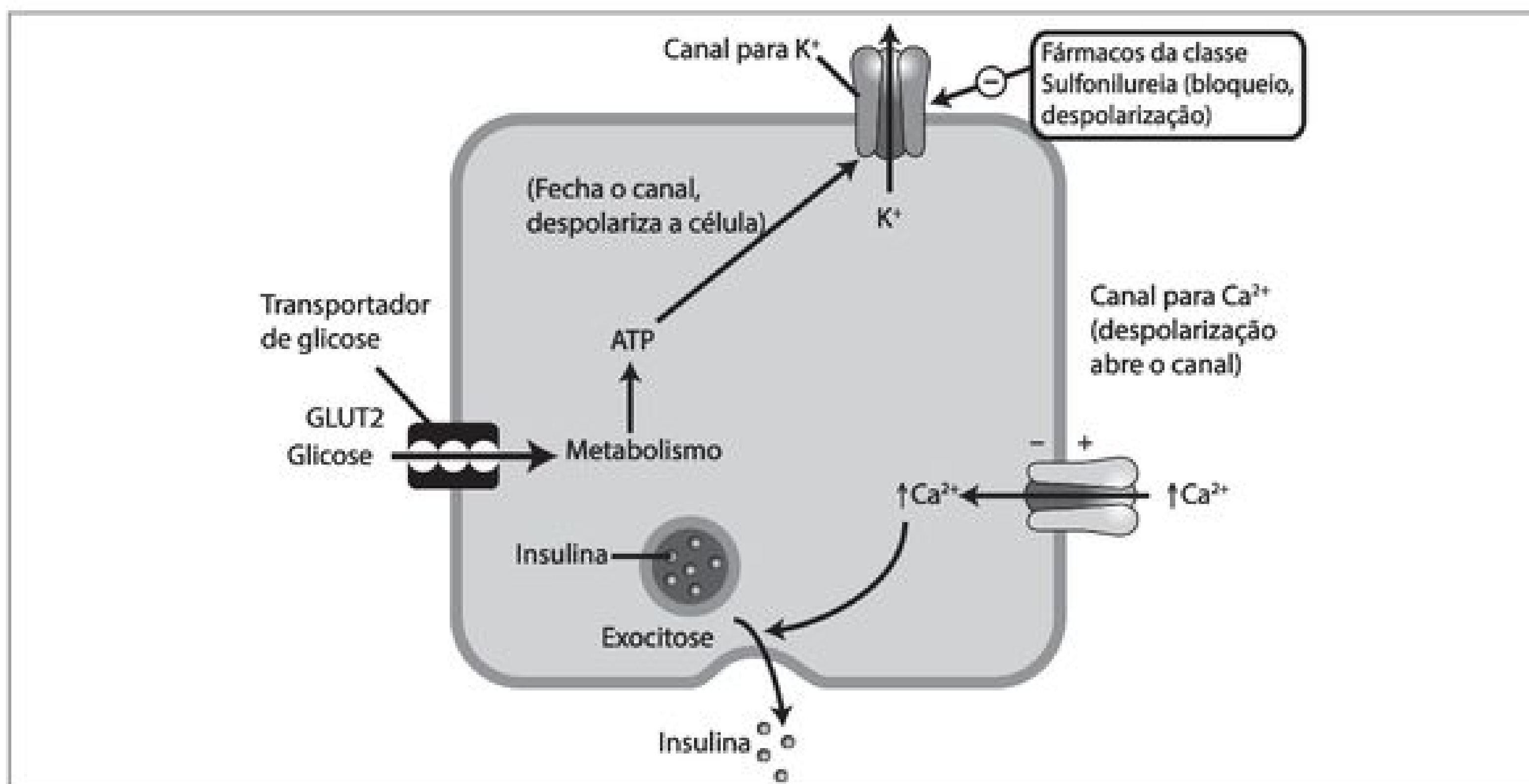


Figura 4. Secreção de insulina pela célula B.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Figura 5. Fatores envolvidos na secreção da insulina.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

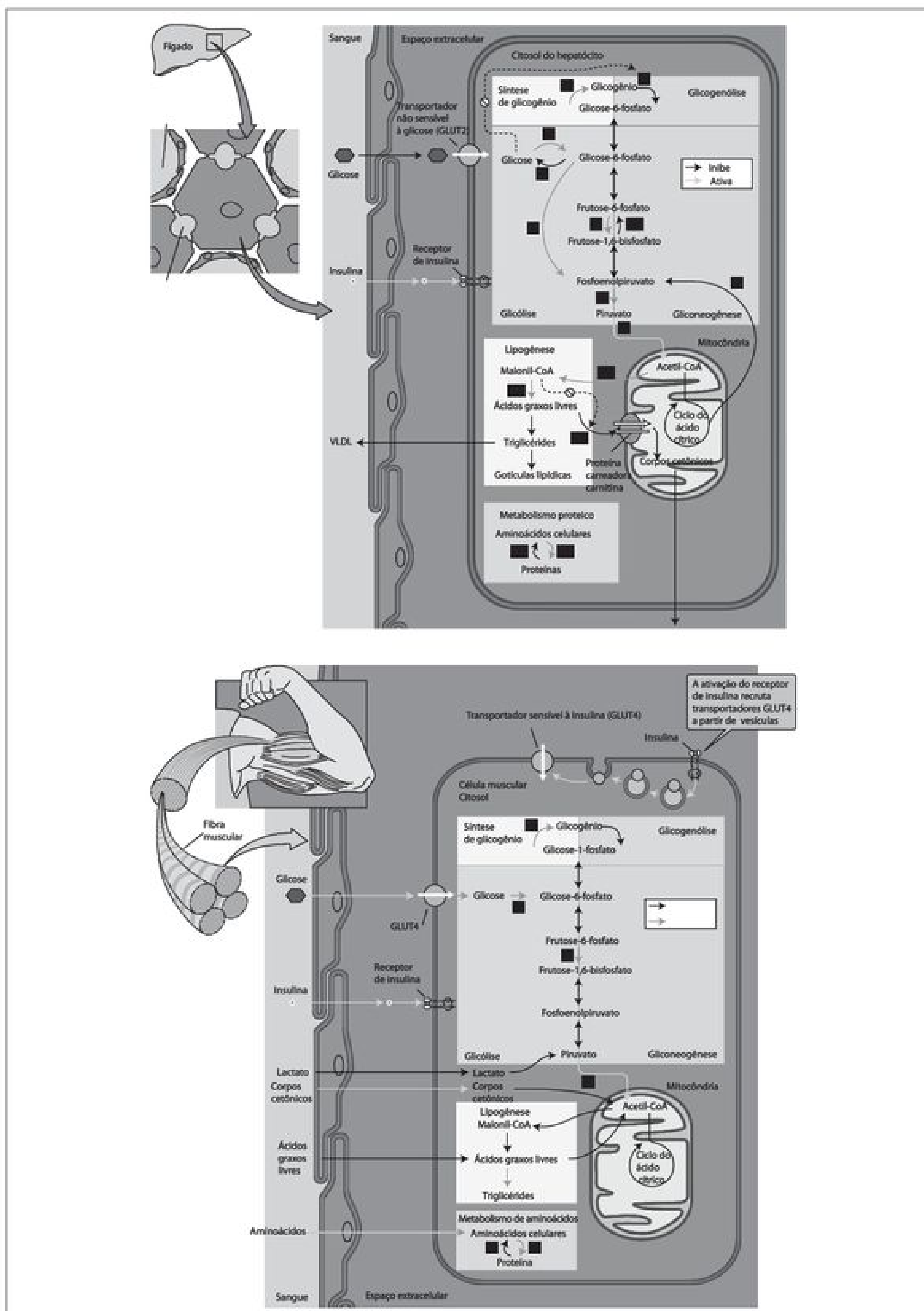


Figura 6. Efeitos da insulina no fígado e no músculo esquelético.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

Omento maior
Espaço extracelular
Transportador sensível à insulina (GLUT4)
Insulina
A ativação do receptor de insulina recruta transportador GLUT4 a partir de vesículas
Sangue
Receptor de insulina
Adipócito Citosol
Insulina
Glicose
GLUT4
Glicose
Glicólise
Glicose-6-fosfato
Frutose-6-fosfato
Frutose-1,6-bisfosfato
Fosfoenolpiruvato
Piruvato
A insulina estimula a síntese de lipoproteína lipase, que se desloca para a superfície da célula endotelial
Esterificação
α-glicerol-fosfato
Quilomícrons e VLDL
Lipogênese
Malonil-CoA
Ácidos graxos livres
Ácidos graxos livres
Triglicérides
Mitocôndria
Acetil-CoA
Glicerol
Gotículas lipídicas
Ciclo do ácido cítrico
Inibe
Ativa

Figura 7. Efeitos da insulina no tecido adiposo.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

A Figura 8 mostra o perfil de secreção de insulina conforme a administração de glicose em pacientes normais por VO ou EV (A e C) e diabéticos por VO (B).



Figura 8. Perfil de secreção de insulina em pacientes normais e diabéticos após sobrecarga de glicose.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

DIABETE MELITO

Do latim, diabete significa "sifão", ou seja, os pacientes com diabete perdem toda a água que bebem, como se fossem apenas um conduto. O sufixo melito serve para diferenciar de outra patologia que também é caracterizada por grande perda e ingesta de água, o diabete insípido. No primeiro, a urina é doce (daí, melito); no segundo, a urina não é doce (daí, insípido). O DM é caracterizado por um conjunto de alterações metabólicas decorrentes da redução de produção de insulina (total ou parcial) que pode estar associado à redução na ação da insulina. Trata-se de uma doença muito prevalente e, portanto, de grande importância.

Segundo a OMS, há quatro subdivisões: tipo 1; tipo 2; gestacional; e outros (causado por outras patologias, como síndrome de Cushing, afecções sistêmicas, etc.). A fisiopatologia e o tratamento da subdivisão "outros" dependem, obviamente, da causa base que levou ao diabete. O diagnóstico é feito com base na história clínica e exames laboratoriais (Tabela 1).

Os sinais e os sintomas são característicos: hiperglicemia, poliúria e glicosúria, polidipsia, polifagia, perda de peso (falta do efeito anabólico da insulina), cetonúria e cetoacidose diabética (na deficiência total de insulina).

Fisiopatologia

Embora a doença seja extremamente estudada, sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida, de forma que se sabe da existência de subtipos bastante diferentes do padrão clássico, como o LADA (*latent autoimmune diabetes of adults*), que seria como um tipo 1, mas manifestado tardiamente apenas; como o MODY (*maturity onset diabetes of the young*), que ocorreria por uma mutação em proteínas que regulam a fisiologia da insulina. Entretanto, é necessário foco nos tipos clássicos: 1 e 2.

Um indivíduo normal consegue manter sua glicemia em níveis aceitáveis mesmo no jejum por ação de hormônios contrarreguladores da insulina (glucagon, cortisol e epinefrina), mas também consegue manter sua glicemia dentro de valores aceitáveis logo após sobrecarga de glicose por ação da insulina, que agirá como já explicitado.

Um indivíduo normal, após sobrecarga de glicose, tem secreção de insulina (previamente armazenada) e, em seguida, outra secreção decorrente da síntese do hormônio. Há, portanto, uma resposta bifásica.

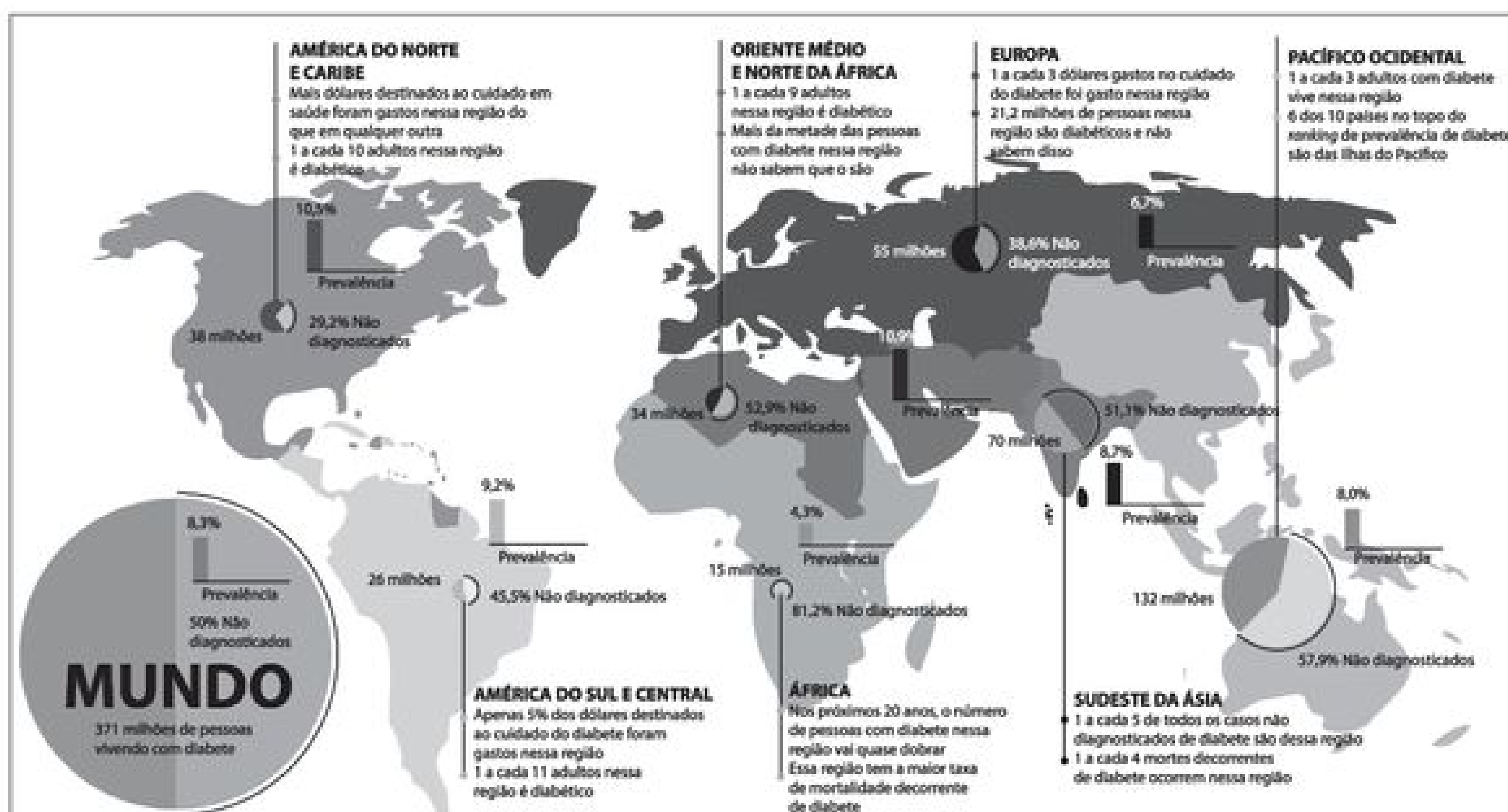


Figura 9. Diabete melito no mundo.
Fonte: IDF Diabetes Atlas.

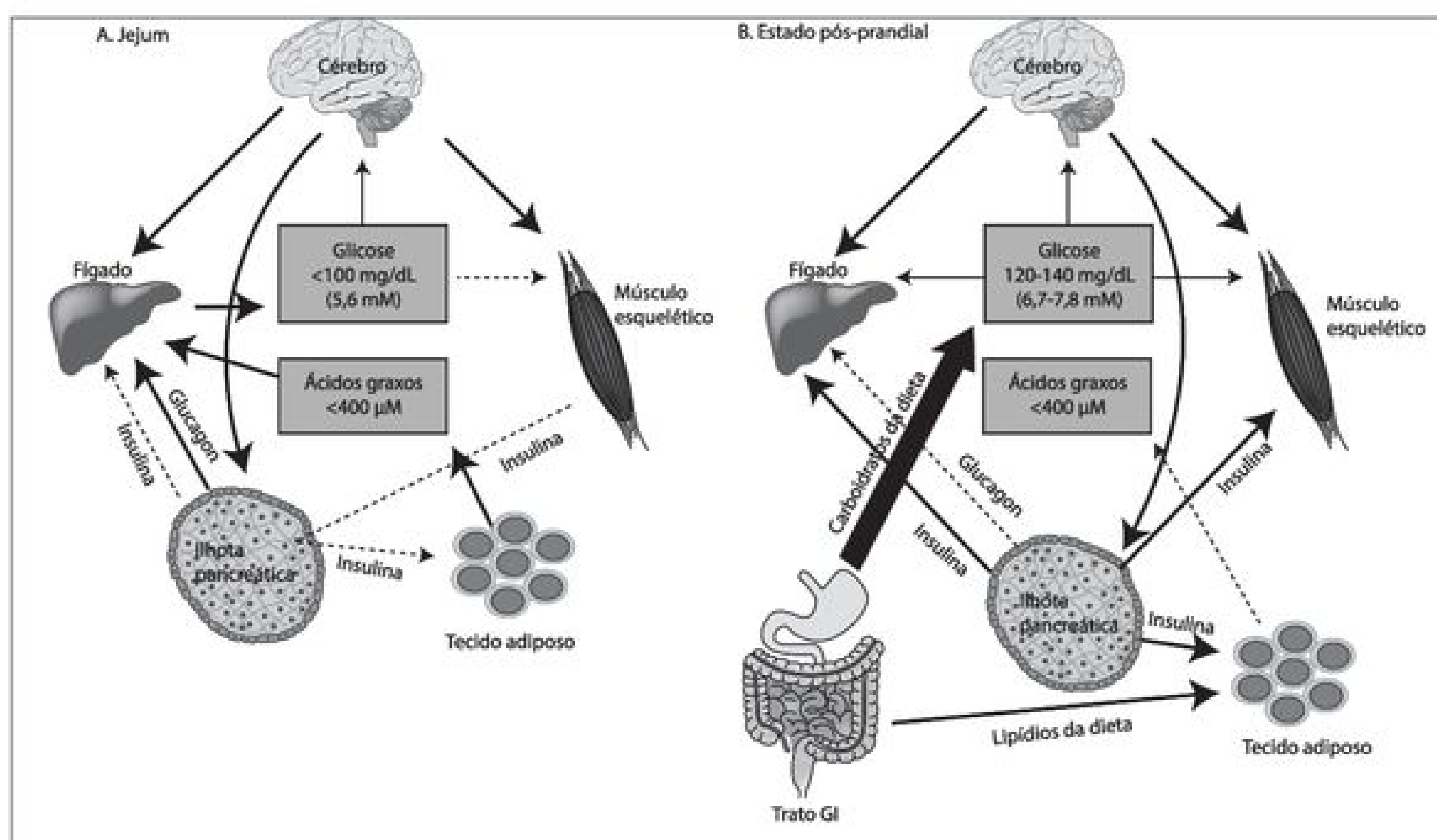


Figura 10. Metabolismo de glicose no jejum e no estado pós-prandial.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tipo 1

No DM tipo 1, há predisposição genética (antígenos de histocompatibilidade – HLA) e fatores ambientes envolvidos (p.ex., infecção viral como a caxumba), que promovem inflamação das células B, levando à produção de autoanticorpos contra as células B do pâncreas com destruição dessas células. O resultado é a falta absoluta de insulina e, portanto, hiperglicemia. A Figura 11 demonstra a não secreção de insulina após sobrecarga de glicose.

O padrão é afetar pacientes infantes até adultos jovens. Apenas 10 a 15% dos casos de DM são do tipo 1. A base da terapêutica é a reposição insulínica.

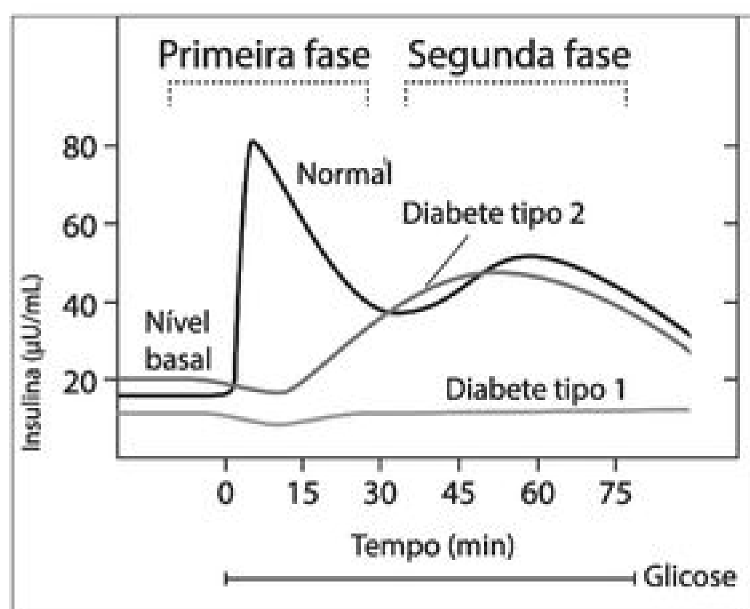


Figura 11. Fases de secreção da insulina no paciente normal. DM1 e DM2.
Fonte: Rang et al., 2012.

Tipo 2

No DM tipo 2, há também predisposição genética (geralmente, vários genes envolvidos) e fatores ambientes envolvidos (obesidade, envelhecimento e sedentarismo). Esses fatores resultam na resistência insulínica, que faz com que o pâncreas aumente a secreção de insulina para tentar manter o indivíduo normoglicêmico – hiperinsulinemia. Contudo, essa sobrecarga sobre as células B leva a uma falência das células com intolerância à glicose (pré-diabete). Posteriormente, ocorre falência total das células B e o indivíduo deve ser insulinizado plenamente.

No DM tipo 2, a captação de glicose está reduzida em vários tecidos em decorrência da resistência insulínica. Com isso, os efeitos da insulina sobre os

vários tecidos também estão alterados, como as Figuras 12 a 14 demonstram. Na fisiopatologia antiga, acreditava-se que apenas o músculo esquelético, o fígado e o tecido adiposo estavam alterados. No entanto, isso é conceito antigo. Mais detalhes podem ser encontrados na seção "Novas drogas".

Gestacional

No diabete gestacional, ocorre mecanismo semelhante ao do tipo 2. Uma mulher que desenvolveu DM gestacional tem chance aumentada para ter DM tipo 2 após a gestação.

Complicações

As complicações do DM podem ser divididas em agudas e crônicas. Entre as agudas, as principais são as infecções e a cetoacidose, que ocorre apenas na ausência total de insulina, ou seja, tipicamente no DM tipo 1. Entre as crônicas, podem-se dividi-las em macroangiopáticas e microangiopáticas. As macroangiopáticas são, em geral, a principal causa de mortalidade no paciente diabético: doença cardiovascular. As microangiopáticas são a principal causa de morbidade no paciente diabético: nefropatia, retinopatia e neuropatia. Deve-se destacar que a DM é a principal causa de cegueira, de amputação e de doença renal crônica terminal.

TRATAMENTO DO DIABETE MELITO

O tratamento do DM deve se basear, principalmente, na mudança do estilo de vida: dieta e atividade física. No entanto, para o DM tipo 1, por exem-

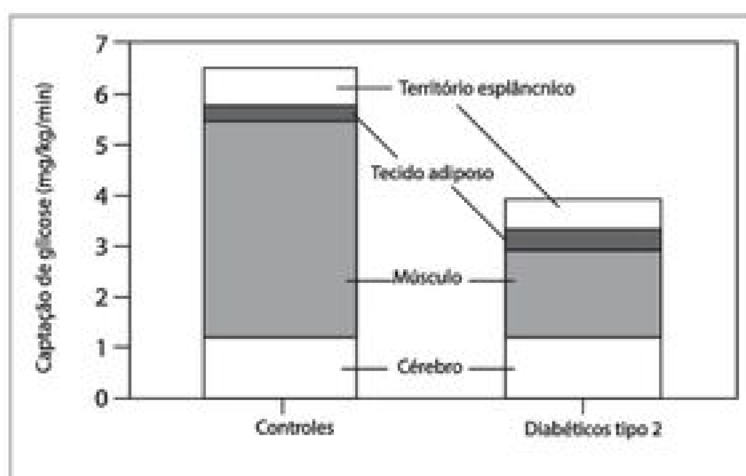


Figura 12. Captação de glicose em pacientes normais e em diabéticos tipo 2.
Fonte: Melmed et al.

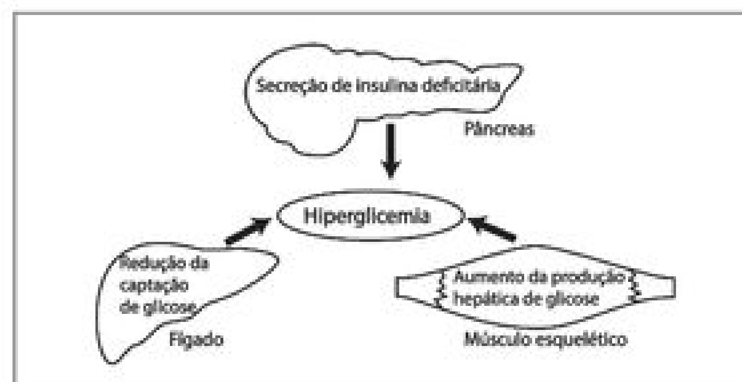


Figura 13. Fisiopatologia da hiperglicemia no diabete melito tipo 2.
Fonte: DeFronzo, 2009.

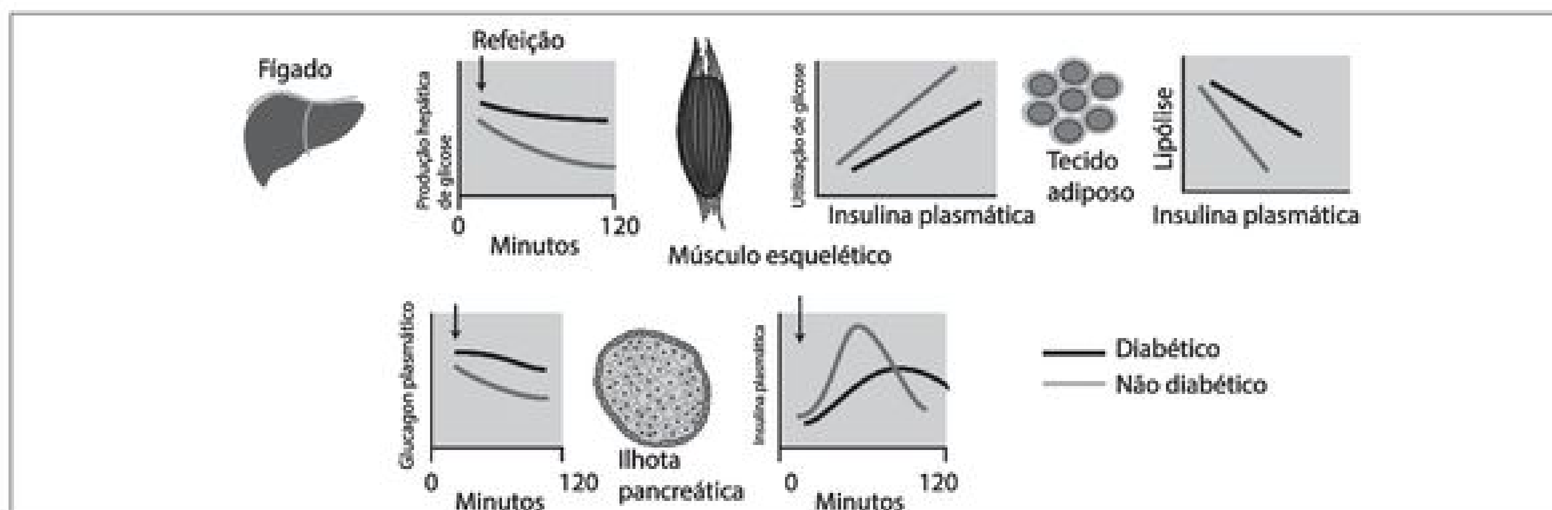


Figura 14. Alterações metabólicas no paciente diabético.
Fonte: Goodman et al., 1996.

plo, isso é totalmente ineficaz *per se*, requerendo o tratamento farmacológico. Para o DM tipo 2, dependendo do estágio, mudanças nos hábitos de vida podem ser o passo inicial e mais importante.

Terapia insulínica

A terapia insulínica visa, no DM tipo 1, à reposição do hormônio ausente e, no DM tipo 2, ao controle dos níveis glicêmicos. Na evolução do paciente diabético tipo 2, muitas vezes, adiciona-se inicialmente insulina NPH *bedtime* (antes de dormir), para controlar a glicemia de jejum. Entretanto, em estágios mais avançados, requer-se insulinização plena, assim como o paciente tipo 1. Há insulinas suína, bovina e recombinante humana. A base dessa terapia é imitar o fisiológico e, para isso, deve-se compreender que há uma secreção basal de insulina, que compensa a produção hepática de glicose, e uma secreção conforme a alimentação.

As insulinas são aplicadas de forma subcutânea e, dependendo do paciente, pode variar de 1 a até 5 (ou mais) aplicações por dia. Dessa forma, é necessário mudar os locais de aplicação: periumbilical, subacromial, glúteo e vasto lateral.

Classificação da insulina

As insulinas são classificadas com relação à duração da ação. Podem ser: regulares, ultrarrápidas, isófanas ou ultralentas. É importante considerar que, quanto maior o pico de ação, maior o risco de hipoglicemia.

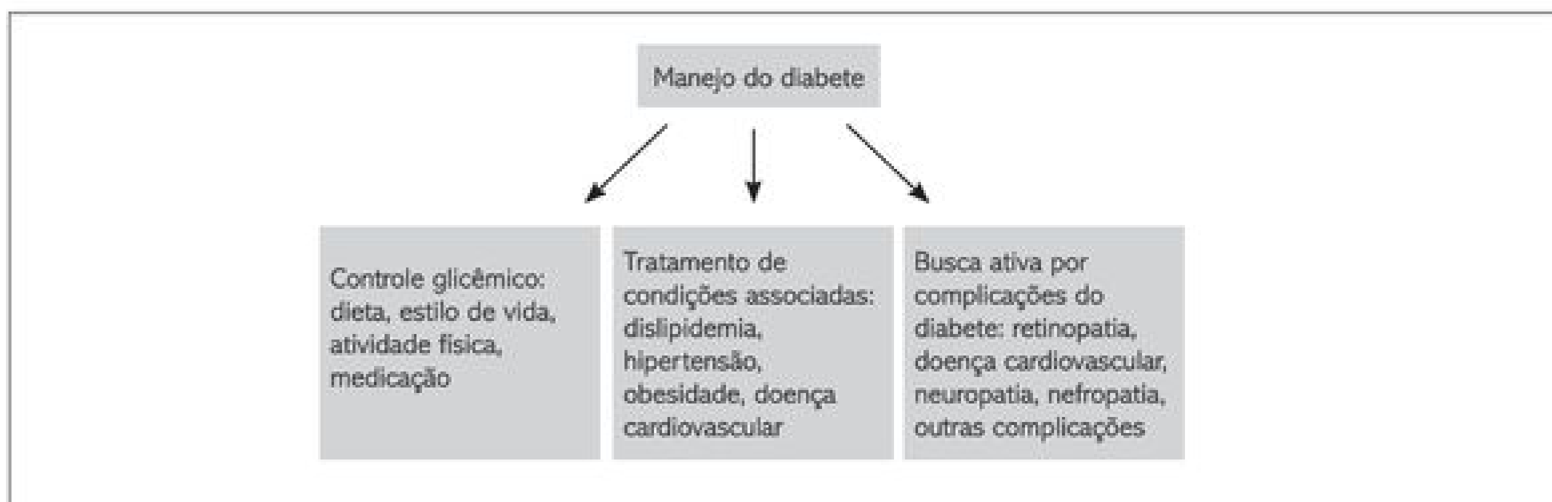


Figura 15. Manejo clínico de diabete melito.
Fonte: Goodman et al., 1996.

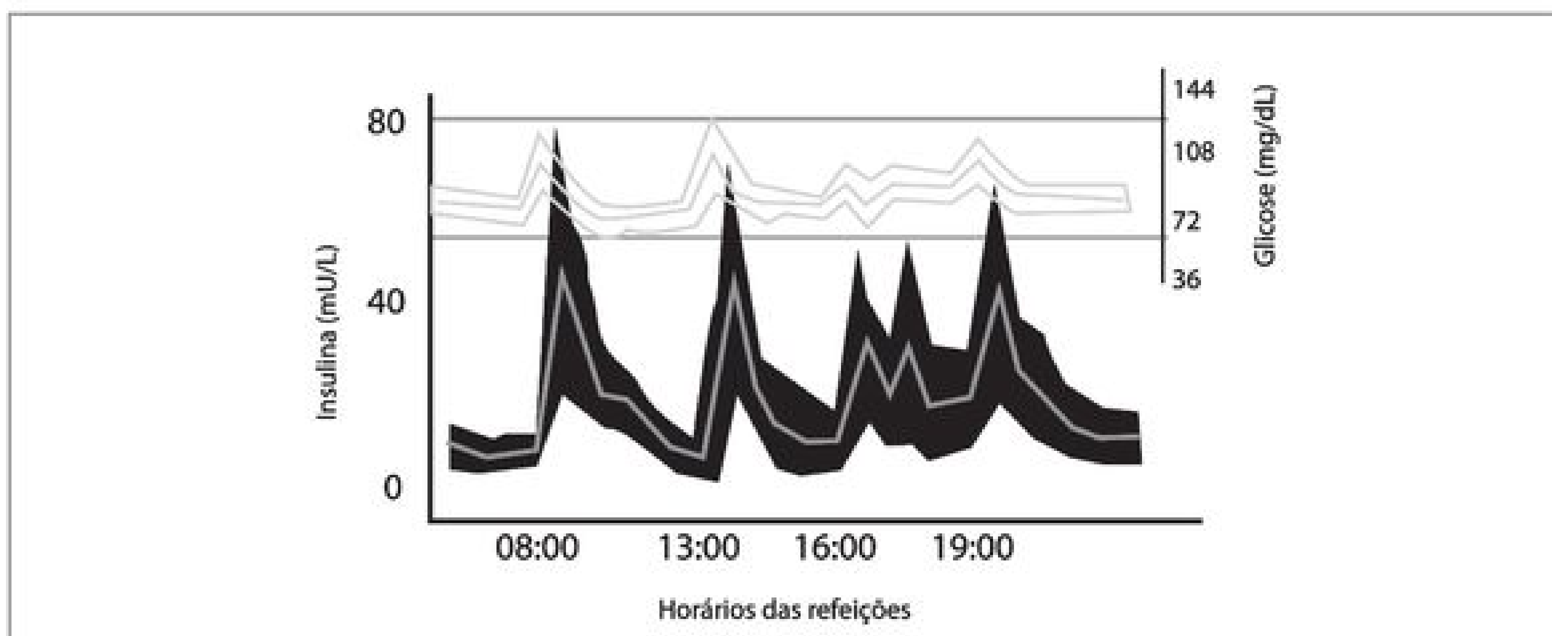


Figura 16. Níveis de insulina e glicose ao longo do dia.
Fonte: adaptado de Owens et al., 2001.

Regular (solúvel)

A insulina regular é a única solúvel e isso é importante, pois é a única insulina que pode ser administrada de forma EV. Apresenta início rápido e duração curta, sendo, portanto, útil para controlar a glicemia pós-prandial – é aplicada cerca de 30 minutos antes da alimentação.

Ultrarrápida

A insulina ultrarrápida apresenta também início de ação rápido e duração curta, sendo conveniente ao paciente, pois ele pode se alimentar cerca de 5 minutos após a aplicação. Existe a insulina lispro e a aspart. A lispro apresenta uma substituição entre os resíduos 28 (prolina) e 29 (lisina); já a aspart apresenta uma substituição do resíduo 28 (prolina) por aspartato. Essas alterações fazem com que sejam absorvidas mais rapidamente.

Isófana (NPH)

A insulina isófana (NPH), ou simplesmente "insulina humana", apresenta, além da insulina, protamina e zinco, que levam a uma precipitação do conteúdo e à consequente lentificação da absorção. Essa associação faz com que ela tenha aspecto leitoso, sendo facilmente distinguida das demais. É utilizada para controlar a glicemia basal.

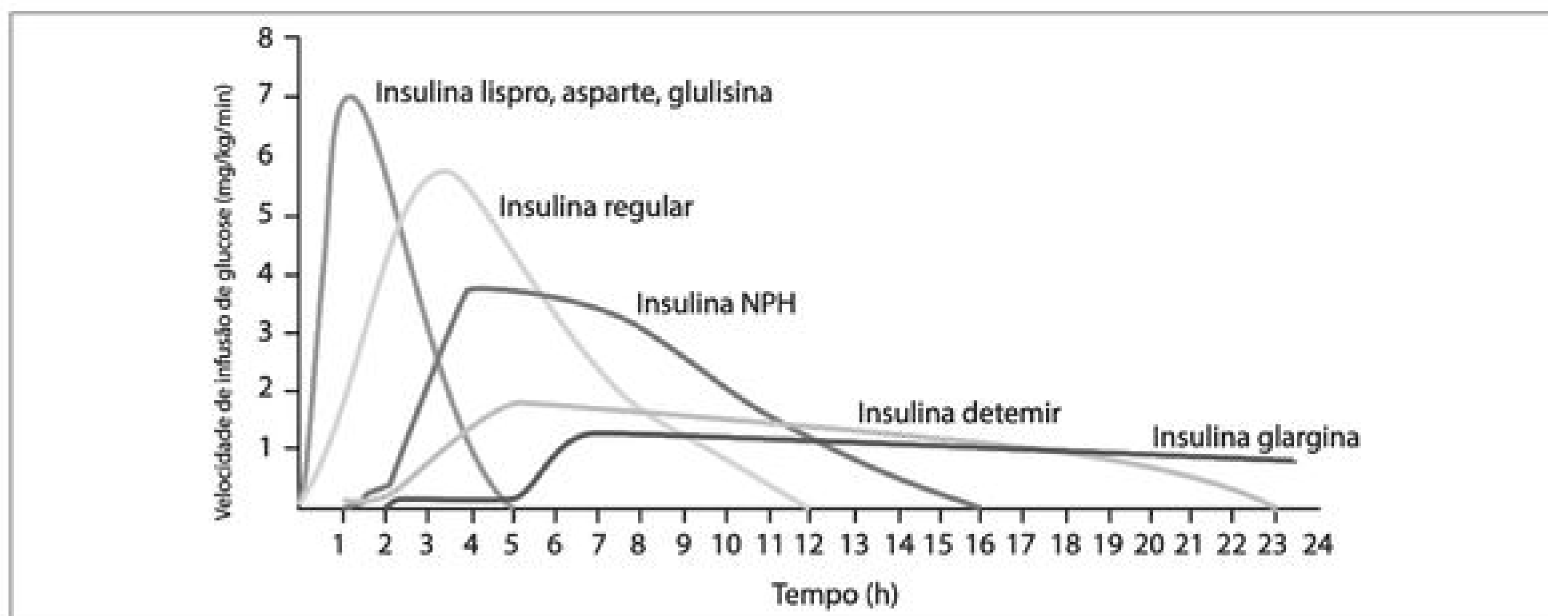


Figura 17. Perfil farmacocinético das insulinas.
Fonte: Katzung et al., 2010.

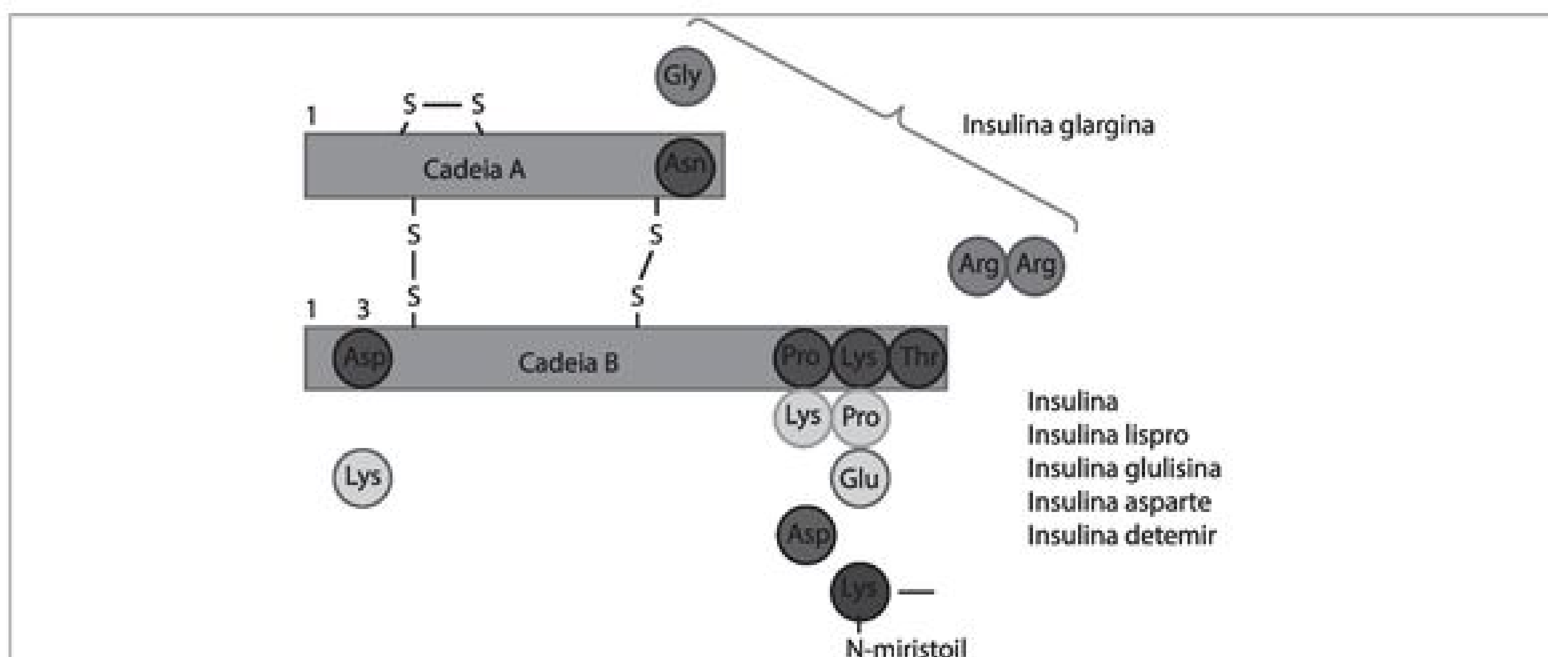


Figura 18. Estrutura molecular das insulinas.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Ultralenta

A insulina ultralenta é utilizada para controlar a glicemia basal, assim como a NPH, porém, como sua meia-vida é muito longa, requer apenas 1 aplicação diária. Os tipos principais são a insulina zinco (maior concentração de zinco do que a NPH), a glargina (adição de arginina nas posições 31 e 32 e glicina na posição 21; isso faz com que ela seja solúvel em meio ácido, mas se precipite em meio neutro, como o tecido celular do subcutâneo, reduzindo assim a sua absorção) e a detemir. Futuramente, haverá outras insulinas com meia-vida ainda maior, reduzindo a necessidade de aplicações tão próximas.

Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos, destacam-se a alergia (formação de IgE – urticária, anafilaxia) e a neutralização (formação de IgG), principalmente com as insulinas de origens suína e bovina. No entanto, os principais efeitos adversos são a lipoatrofia, decorrente de processo inflamatório na região da aplicação; lipo-hipertrofia, decorrente dos efeitos lipogênicos e anabólicos da insulina (importância de mudar o local de aplicação); e hipoglicemia (será abordado no final).

Efeito "Somogyi" e fenômeno "do alvorecer"

Muitos pacientes diabéticos acordam com glicemia de jejum elevada. Por muito tempo, pensou-se que durante a noite ocorria um evento hipoglicêmico e, por ação dos hormônios contrarregulatórios, a glicemia elevar-se-ia e o indivíduo, de manhã, estaria hiperglicêmico – efeito Somogyi. Contudo, essa teoria já foi desacreditada. Atualmente, por analisar o perfil glicêmico de vários pacientes, observou-se uma relação direta entre o nadir da glicemia noturno normalmente elevado (e não diminuído) e elevadas concentrações de glicemia de jejum, isto é, paciente com hiperglicemia de jejum normalmente tem glicemia elevada durante a madrugada. Isso ocorre pelo fenômeno do "alvorecer", em que a secreção de GH e a hipoinsulinemia noturna promoveriam esse aumento da glicemia durante a madrugada.

Interações medicamentosas

Qualquer droga que tenha efeito hipoglicemiante ou hiperglicemiante deve ser considerada. Dentre os hipoglicemiantes, destacam-se os salicilatos, os bloqueadores beta-adrenérgicos (inibem gliconeogênese hepática e efeitos da hipoglicemia) e diversos outros fármacos. Dentre os hiperglicemiantes, destacam-se epinefrina, glicocorticoides, GH (nota: na acromegalia, geralmente há DM) e diversas outras drogas.

Sensibilizadores de insulina

Os sensibilizadores de insulina são a primeira escolha para pacientes com DM tipo 2. Embora classicamente não sejam utilizados em pacientes com DM tipo 1, caso apresentem resistência insulínica (cada vez mais comum em razão da possibilidade do ganho de peso – obesidade – com as terapias insulínicas), essas drogas podem ser utilizadas. Há duas classes de drogas consideradas sensibilizadoras de insulina: biguanidas e glitazonas. O mecanismo de ação geral é redução da resistência insulínica, ou seja, elas aumentam a ação da insulina nos tecidos.

Biguanidas – metformina

Entre as biguanidas, o único representante atual é a droga metformina, cujo mecanismo de ação é duplo: um deles é dependente de insulina e o outro é independente. O mecanismo independente ocorre por ativação da via MAPK presente no fígado e no músculo esquelético; quando essa via é ativada, ocorre inativação de enzimas que fazem a gliconeogênese. O mecanismo dependente de insulina ocorre por estimulação da via de sinalização da insulina, aumentando a inserção de Glut4. Importante: não causa hipoglicemia, apenas evita a hiperglicemia.

A metformina apresenta outros efeitos, ditos pleiotrópicos, como: redução de VLDL e LDL e redução do apetite (perda de peso). Efeitos adversos: diarreia (relacionada à dose), acidose láctica – contraindicada em qualquer situação em que o risco de ácidose láctica seja possível (p.ex., insuficiência renal, contraste radioativo). A administração é por VO com meia-vida de 2 horas; não é metabolizada e a excreção é renal.

Glitazonas (tiazolidinediona) – pioglitazona

As glitazonas agem no receptor nuclear PPAR-gama (*peroxisome proliferator-activated receptor*), presente no tecido adiposo, no músculo esquelético e no fígado. Esse receptor ativa ou inibe a transcrição gênica. No tecido adiposo, estimula a lipogênese; no músculo

esquelético, ativa a expressão de Glut4 (aumenta a captação de glicose); no fígado, reduz a transcrição de enzimas da gliconeogênese. Como o mecanismo de ação é nuclear, alterando expressão gênica, seu efeito só ocorre após 1 a 2 meses após o início da terapia.

Entre os efeitos adversos, os principais são o ganho de peso (1 a 5 kg) e a retenção hídrica (aumento de reabsorção de sódio) – droga é contraindicada em insuficiência cardíaca. Em relação à farmacocinética, a droga é rapidamente absorvida e está quase totalmente ligada a proteínas plasmáticas, sendo sujeita a metabolismo hepático (os metabólitos são ativos – meia-vida efetiva é maior, de 7 horas aumenta para 20 a 24 horas). Deve-se destacar que, atualmente, apenas a pioglitazona é aceita, pois a rosiglitazona apresenta graves efeitos colaterais.

Secretagogos de insulina

Os secretagogos de insulina são os fármacos que aumentam a secreção de insulina. Ou seja, é essencial que o indivíduo seja capaz de produzir insulina (peptídio C detectável no plasma). Há quatro classes de secretagogos de insulina: sulfonilureias, glinidas, miméticos de incretinas e inibidores de DPP-IV.

Sulfonilureias

As sulfonilureias agem sobre as células B do pâncreas, estimulando a secreção de insulina por bloquear o canal para potássio (Kir dependente de ATP) – ligam-se a sítios específicos nesses canais chamados de receptores de alta afinidade por sulfonilureias (SURI). Com isso, há maior despolarização com consequente maior influxo de cálcio, culminando em maior secreção de insulina. Deve-se destacar que essa secreção de insulina é independente da dieta e, portanto, o risco de hipoglicemia é eminente.

Entre os efeitos adversos, estão o ganho de peso (estimula fome) e a hipoglicemia. Além disso, recentemente, foram feitos vários estudos indicando efeitos nocivos dessas drogas em outros órgãos por bloquearem os canais para potássio dependentes de ATP, como no coração, fato que reduziria o pré-condicionamento isquêmico aumentando a gravidade de isquemias/infartos do miocárdio. Outro efeito importante é arritmia cardíaca, ou seja, a droga é

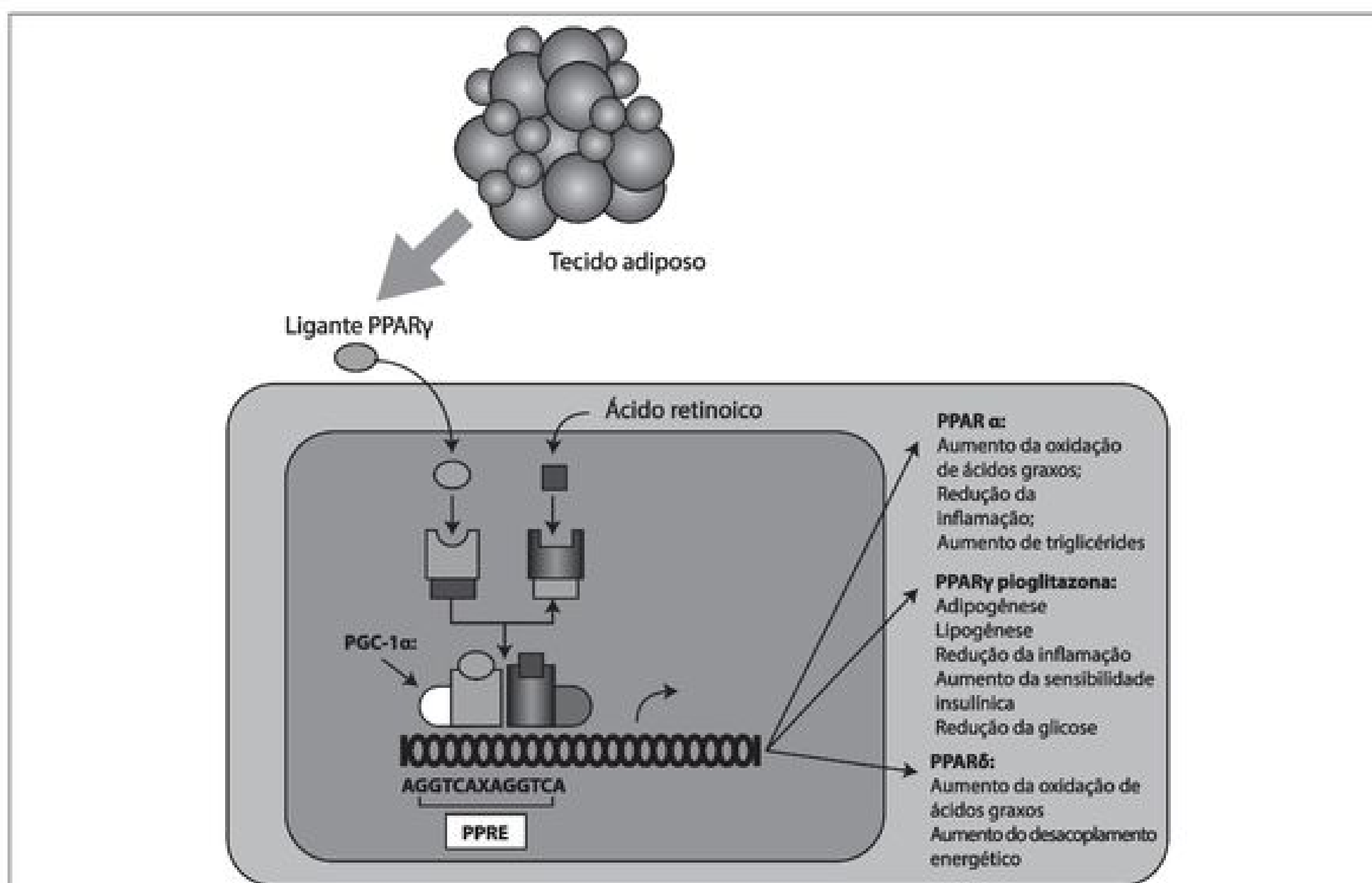


Figura 19. Mecanismo de ação das pioglitazonas.
Fonte: Tahrani et al., 2011.

contraindicada em pacientes infartados. Não se pode usar também na gestante, pois a droga atravessa a placenta e passa pelo leite materno.

Há duas gerações de sulfonilureias. A primeira é composta pela tolbutamida e pela clorpropamida, drogas que apresentam tempo de meia-vida muito longo. A segunda geração é composta por glibenclamida, glicazida, glipizida e glimepirida.

Glinidas

As glinidas são muito semelhantes às sulfonilureias, porém, a principal diferença é o tempo de meia-vida: as glinidas apresentam tempo de meia-vida curto, ou seja, são ideais para controlar a hiperglicemia pós-prandial. Há duas drogas principais: repaglinida (derivada do ácido benzoico) e nateglinida (derivada da fenilalanina).

Miméticos de incretinas

A principal incretina é o GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), que é secretado por células L do intestino. Apresentam várias ações, mas as principais (e mais aceitas) são: redução da produção hepática de glicose, aumento da sensibilidade de insulina e redução do esvaziamento gástrico. Na célula B pancreática, age em receptores acoplados à proteína G aumentando os níveis de cAMP, que aumenta a secreção de insulina. A administração dos miméticos de incretinas (p.ex., exenatide e liraglutide) acontece por via subcutânea, e essas drogas são especialmente insensíveis ao metabolismo pelo DPP-IV, ou seja, podem causar hipoglicemia. A excreção é feita via renal.

Entre os efeitos, além do controle da glicemia, há perda de peso (principalmente em decorrência da redução do esvaziamento gástrico, que aumenta a saciedade). Os efeitos adversos são: hipoglicemia, náusea e redução da biodisponibilidade de drogas administradas por VO (redução do esvaziamento gástrico).

Inibidores de DPP-V (gliptinas)

A enzima DPP-IV (dipeptidil peptidase IV) é responsável por metabolizar as incretinas (GLP-1), de forma que a meia-vida do GLP-1 é de cerca de 8 minutos apenas. Ao inibir essa enzima, aumentam-se os níveis de GLP-1 e o tempo de circulação. Como o GLP-1 só é secretado com o estímulo de nutrientes, não há risco de hipoglicemia, pois o estímulo para secreção de insulina ocorre apenas se houver nutrientes no trato gastrointestinal. A administração da droga é por VO; apresenta meia-vida de 24 horas. Os fármacos são: sitagliptina e vildagliptina.

Redutores da absorção de carboidratos

Os redutores de absorção de carboidratos são fármacos inibidores da alfa-glicosidase presente na borda em escova. Essa enzima é responsável pela quebra de carboidratos complexos em carboidratos mais simples. O único fármaco dessa classe é a acarbose, que é útil para controlar a glicemia pós-prandial. Essa droga não é absorvida, sendo eliminada nas fezes. Não promove hipoglicemia nem ganho de peso. Dentre os efeitos colaterais, destacam-se: flatulência (em geral, associa-se si-

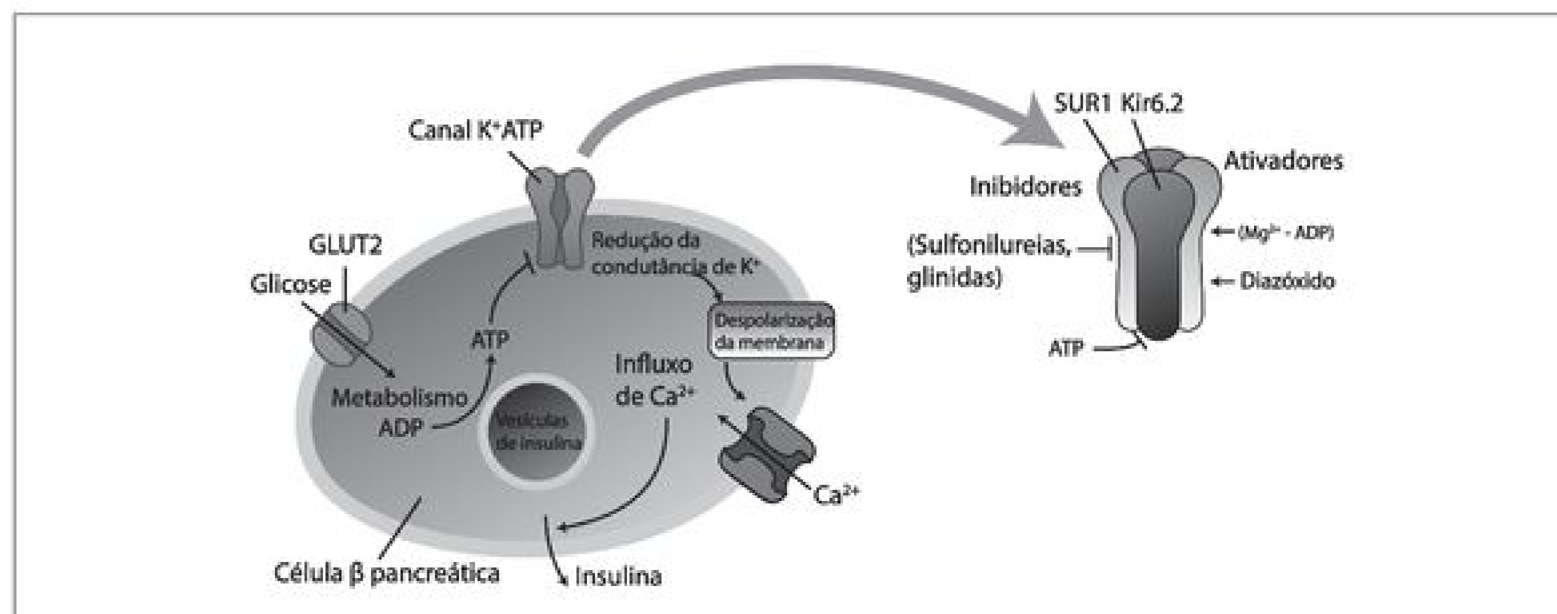


Figura 20. **Mecanismo de ação das sulfonilureias e glinidas.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Figura 21. Mecanismo de ação dos miméticos de GLP-1.
Fonte: Holst, 2007.

Figura 22. Efeitos sistêmicos de GLP-1.
Fonte: Drucker, 2006.

meticona) e diarreia. É contraindicada em casos de obstrução intestinal e doença inflamatória intestinal. Importante: no caso de hipoglicemia, pacientes que utilizem acarbose não devem utilizar outra fonte de carboidrato que não seja a glicose.

Novas drogas

O conceito antigo do DM era bem resolvido com as drogas apresentadas. No entanto, já se sabe que no DM, além das alterações pancreáticas, hepáticas, musculares, intestinais e do tecido adiposo, há

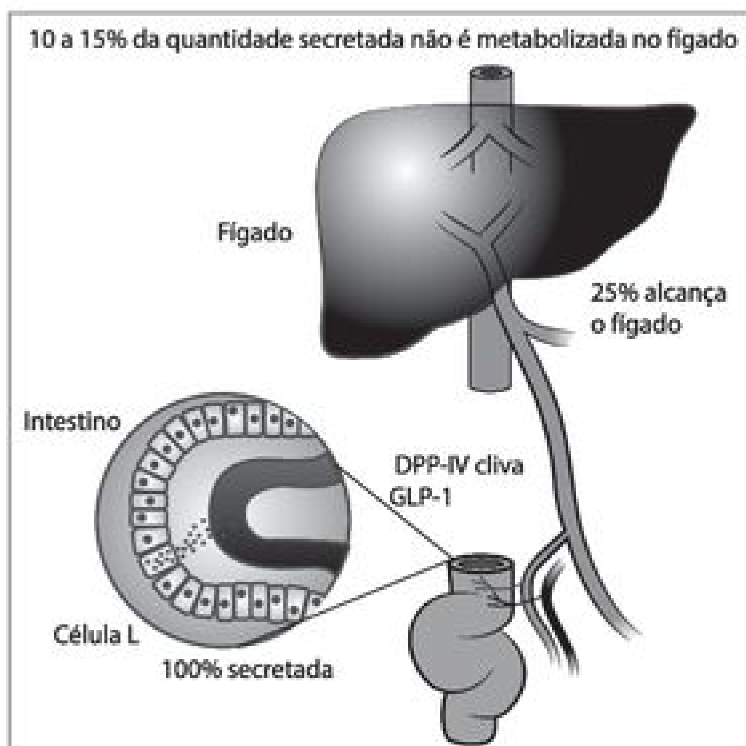


Figura 23. Secreção de metabolismo do GLP-1.
Fonte: Holst, 2007.

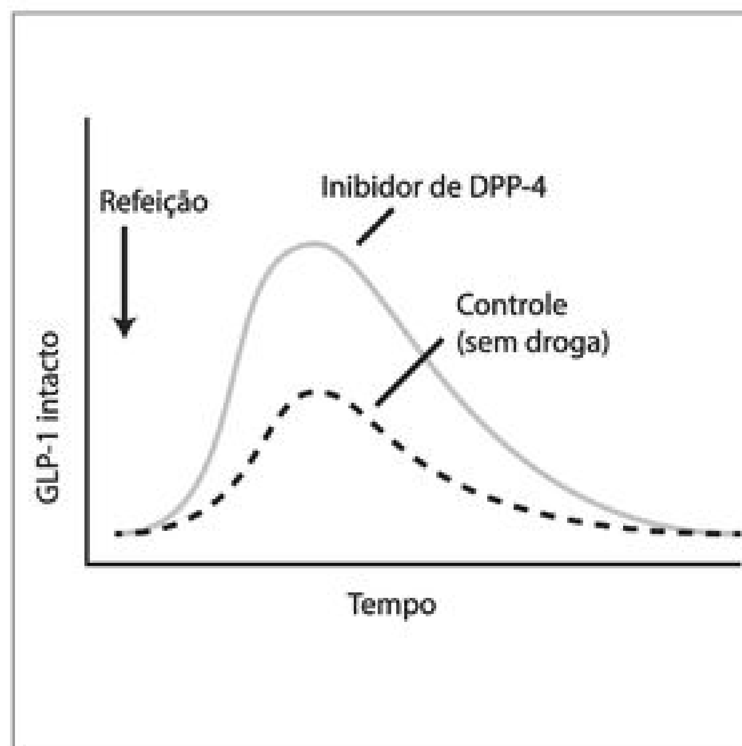


Figura 24. Efeito dos inibidores da DDP-IV.
Fonte: adaptada de Goodman et al., 1996.

alterações na neurotransmissão do sistema nervoso central (SNC) e até mesmo na reabsorção de glicose renal. Há várias drogas sendo desenvolvidas ou que entrarão no mercado brasileiro nos próximos anos e, portanto, merecem menção aqui.

A droga bromocriptina tem sido usada para corrigir a disfunção de neurotransmissor e a possível resistência insulínica no nível central. Tem capacidade de reduzir até 0,5% da hemoglobina glicada. Miméticos de amilina (p.ex., pramlintide) ativam receptores de amilina (peptídio produzido pelas células B pancreáticas junto com a insulina), reduzindo os níveis de glucagon e aumentando a saciedade; são capazes de reduzir em até 0,5% a hemoglobina glicada, com ação principal na glicemia pós-prandial. A administração em geral é pré-prandial junto com a insulina. Efeitos colaterais: náusea e vômitos. Baixos níveis de HDL também estão envolvidos no mecanismo de resistência à insulina, então o aumento de HDL é uma terapia nova para DM.

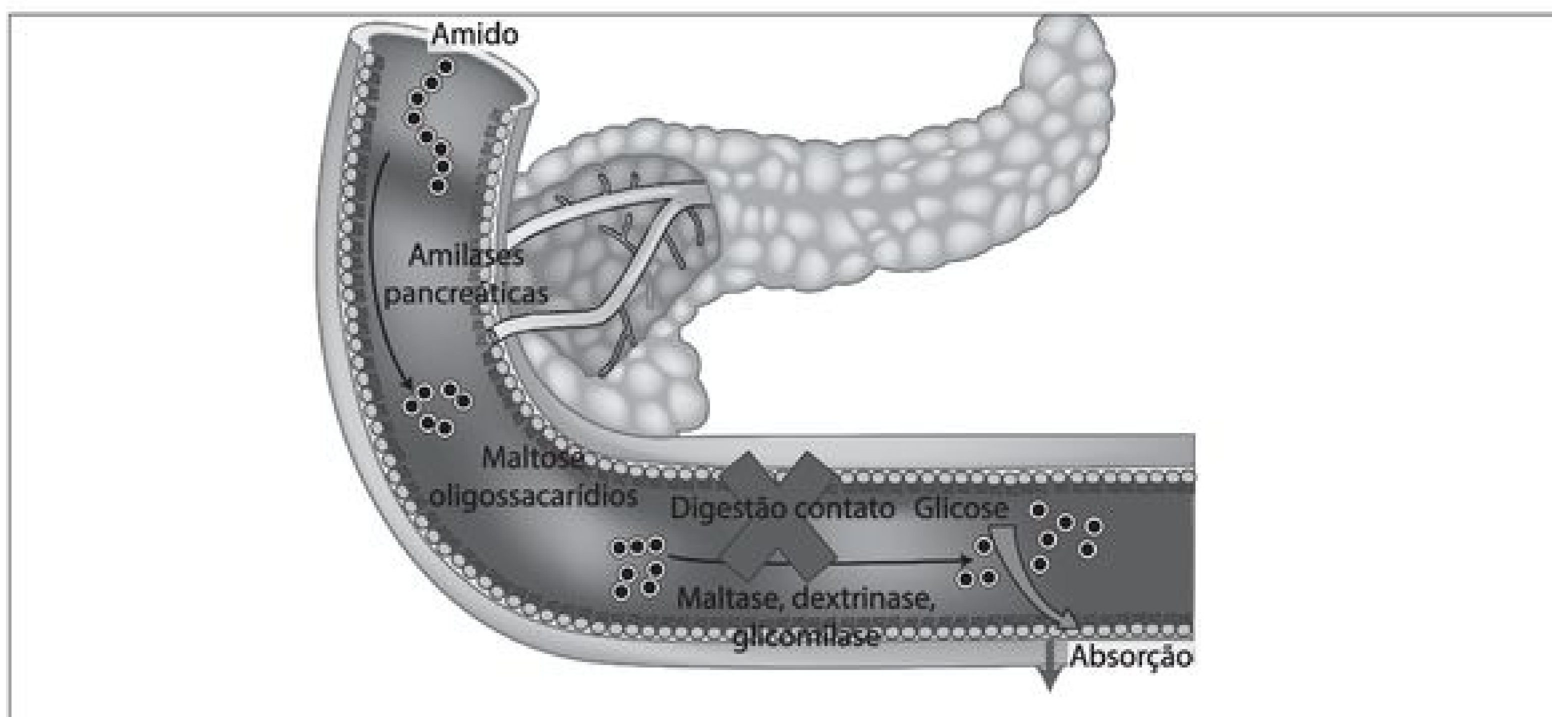


Figura 25. Mecanismo de ação dos inibidores de alfa-glicosidade.
Fonte: ICB-USP, 2013.

Inibidores de SGLT-2 (glifozinas)

O SGLT-2 (*sodium glucose transporter 2*) está presente majoritariamente no rim, no túbulo proximal, e é responsável pela reabsorção de cerca de 90% da glicose. Sabe-se que, no paciente diabético (tipo 2), a reabsorção de glicose está aumentada por maior expressão desse transportador, de forma que o transporte máximo de glicose não é 180, mas algo em torno de 250.

Os inibidores de SGLT-2 aumentam a glicosúria, ou seja, reduzem a hiperglicemia, mas não causam hipoglicemia, pois a inibição não é total, havendo ainda aproximadamente 60% de reabsorção de glicose tubular. O principal efeito colateral é a infecção urinária e do trato genital inferior, principalmente em mulheres. Nota: a inibição conjunta do SGLT-1 causa diarreia importante (conforme a porcentagem de receptores inibidos), pois o SGLT-1 está predominantemente no intestino. Exemplos de inibidores de SGLT-2: dapaglifozina e canaglifozina.

HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia é extremamente importante, visto que, dos vários hormônios que regulam a glicemia, apenas um deles é hipoglicemiante (insulina) e todos os outros são hiperglicemiantes (glucagon, cortisol, GH e epinefrina). A hipoglicemia tem sinais e sintomas característicos que se iniciam, em geral, abaixo de 60 a 70 mg/dL, decorrentes de descarga adrenérgica e colinérgica: sudorese, tremor, astenia e taquicardia.

A hipoglicemia é muito comum no paciente diabético, principalmente em razão das medicações, seja por iatrogenia ou falta de conhecimento dos pacientes, que "pulam" refeições ou não se alimentam direito, mantendo a mesma dose dos medicamentos. Abaixo de 30 mg/dL, o paciente entra em coma, apresentando diversas alterações sistêmicas – diagnóstico diferencial para várias doenças. A morte é evento raro, ocorrendo a níveis abaixo de 20 mg/dL. Os

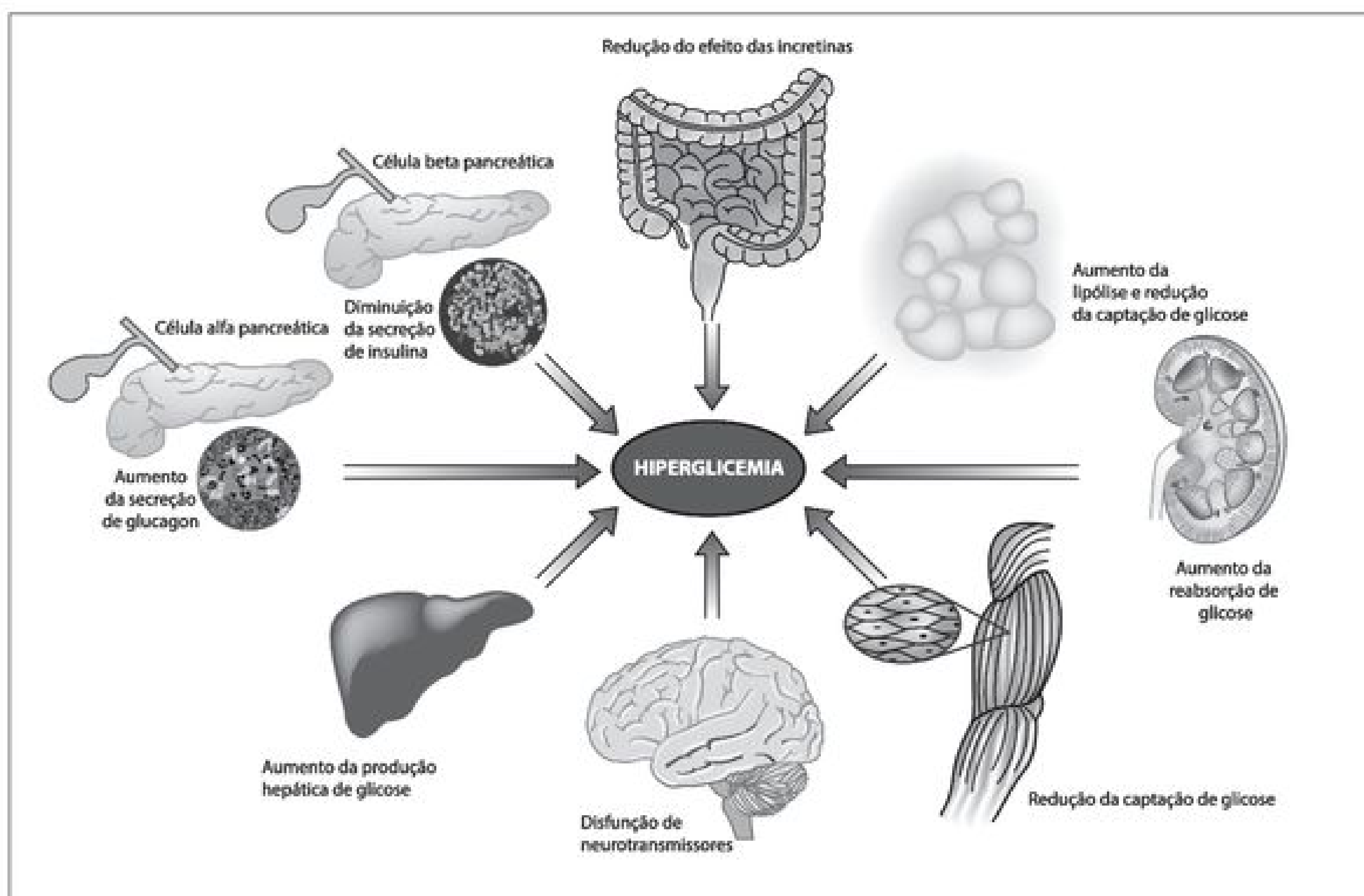


Figura 26. Fisiopatologia de hiperglicemia no diabete melito 2 – visão atual.
Fonte: Tahrani et al., 2011.

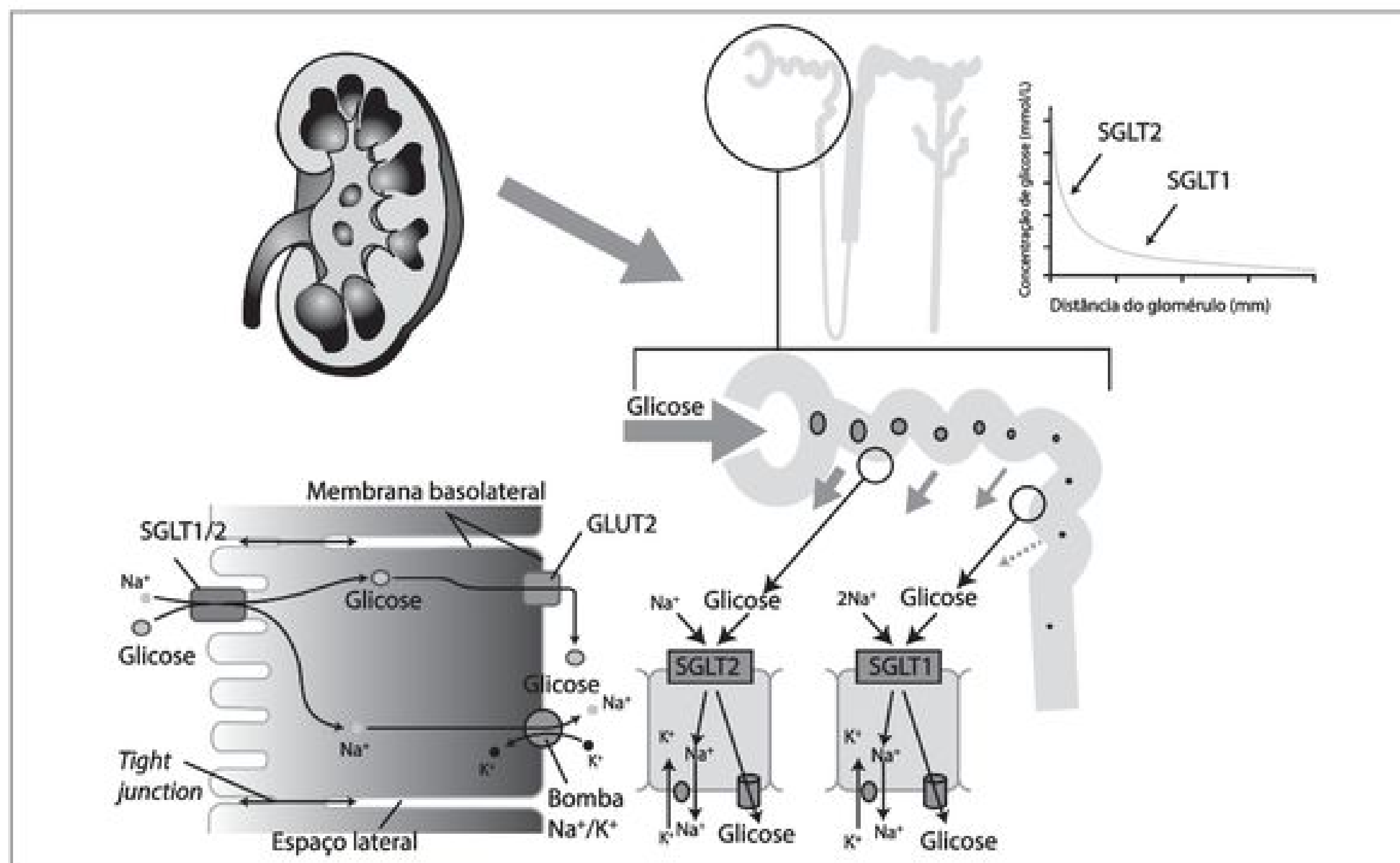


Figura 27. **Distribuição do SGLT 1 e 2 ao longo do nefro e seu efeito na reabsorção de glicose.**
Fonte: adaptada de Tahrani et al., 2011; Mather e Pollock, 2011.

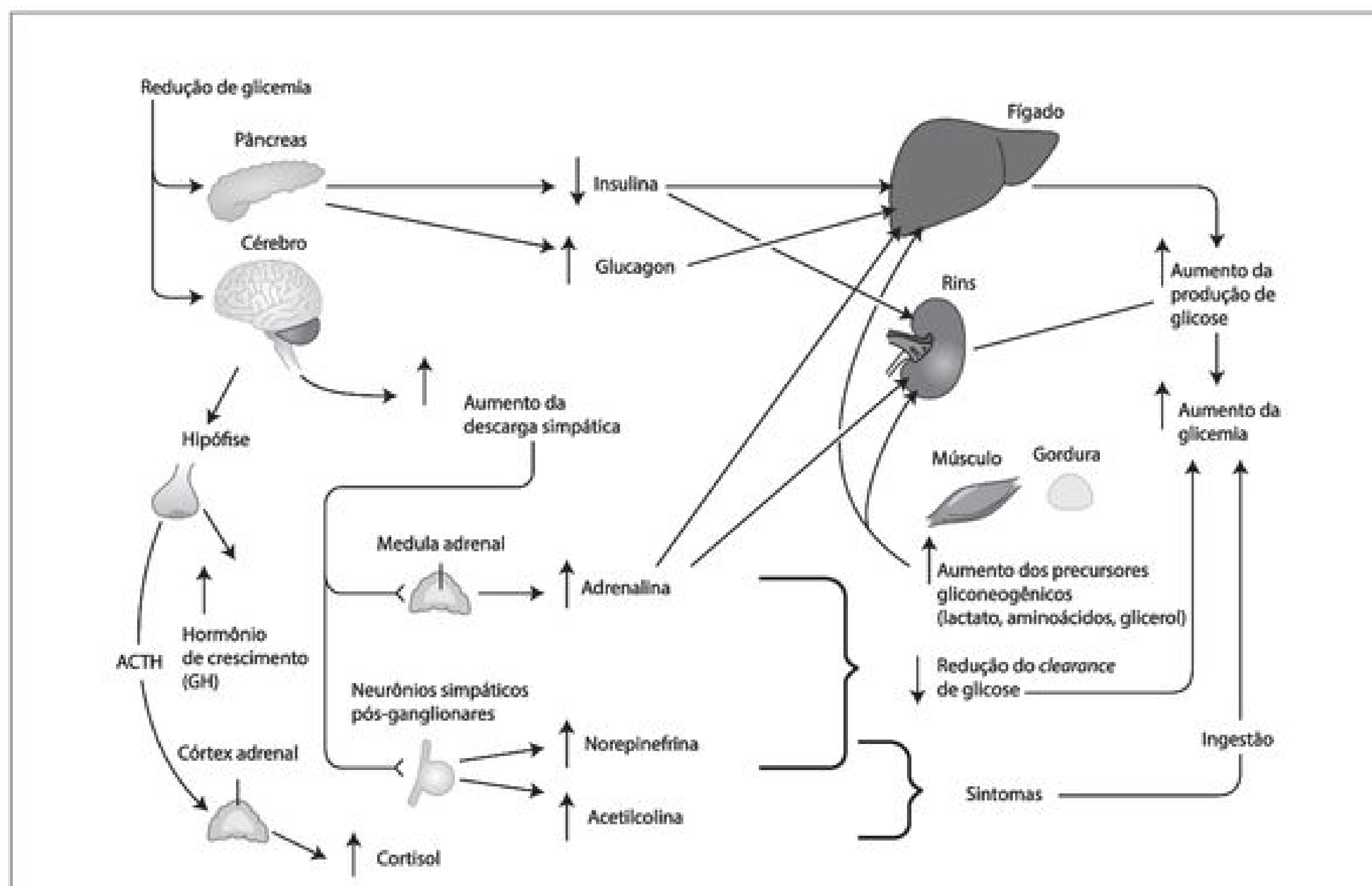


Figura 28. **Efeitos sistêmicos da hipoglicemia.**
Fonte: Londo DL et al.

sintomas gerais são: cefaleia, ansiedade, taquicardia, confusão, vertigem, diaforese e fome.

A hipoglicemia deve ser prontamente tratada, seja com glicose (ou outro carboidrato, de preferência simples) por VO ou EV, ou até mesmo glucagon. Tudo depende da disponibilidade das medicações e da gravidade. A Figura 29 mostra o efeito do glucagon sobre a glicemia, assim como o efeito de uma infusão de 10 ou 20 g de glicose. Nota: a droga diazóxido tem efeito contrário ao das sulfonilureias, de forma que inibem a secreção de insulina e são eventualmente utilizadas no tratamento de hipoglicemias.

Além desses efeitos, já se sabe que a hipoglicemia promove inflamação, anormalidades da coagulação sanguínea, disfunção endotelial e resposta simpática. Em conjunto, essas alterações podem promover um infarto. Assim, para pacientes mais idosos, com elevado risco de infarto, é preferível ser menos agressivo no tratamento e ter uma hemoglobina glicada mais elevada do que deixar o paciente ter muitos eventos hipoglicêmicos.

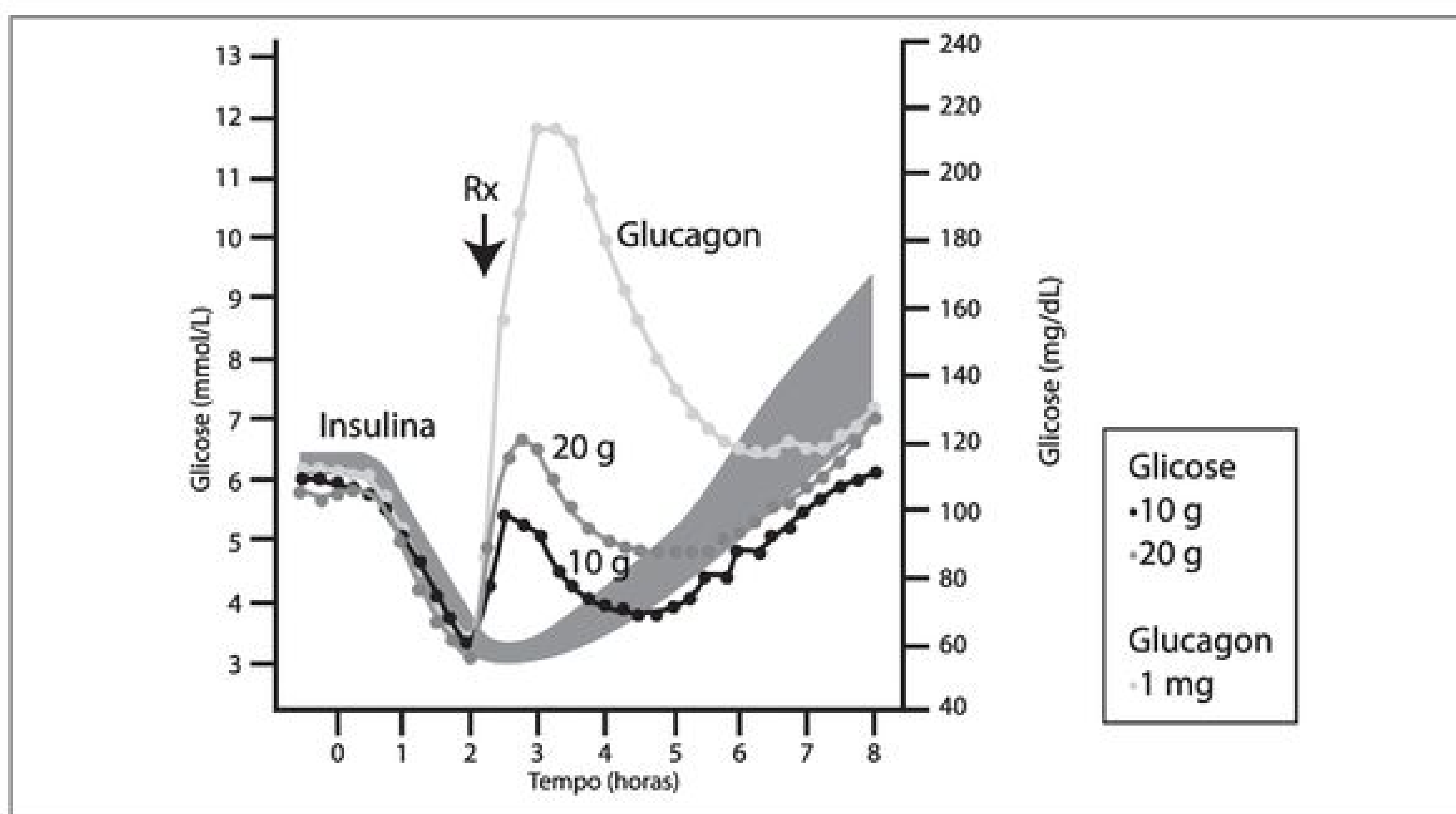


Figura 29. Recuperação da glicemia com glicose e glucagon.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de diabete melito

Exame	Normal	Pré-diabete	Diabete
Glicemia de jejum	< 100	100 a 125	≥ 126
Hemoglobina glicada	< 5,6%	5,6 a 6,5%	≥ 6,5%
Teste de tolerância oral à glicose (75 g)	Glicemia < 140 após 2 horas	Glicemia 140 a 200	Glicemia ≥ 200 após 2 horas

Glicemia ≥ 200 em medida casual com sintomas típicos fecha diagnóstico de diabete.
Fonte: American Diabetes Association, 2015.

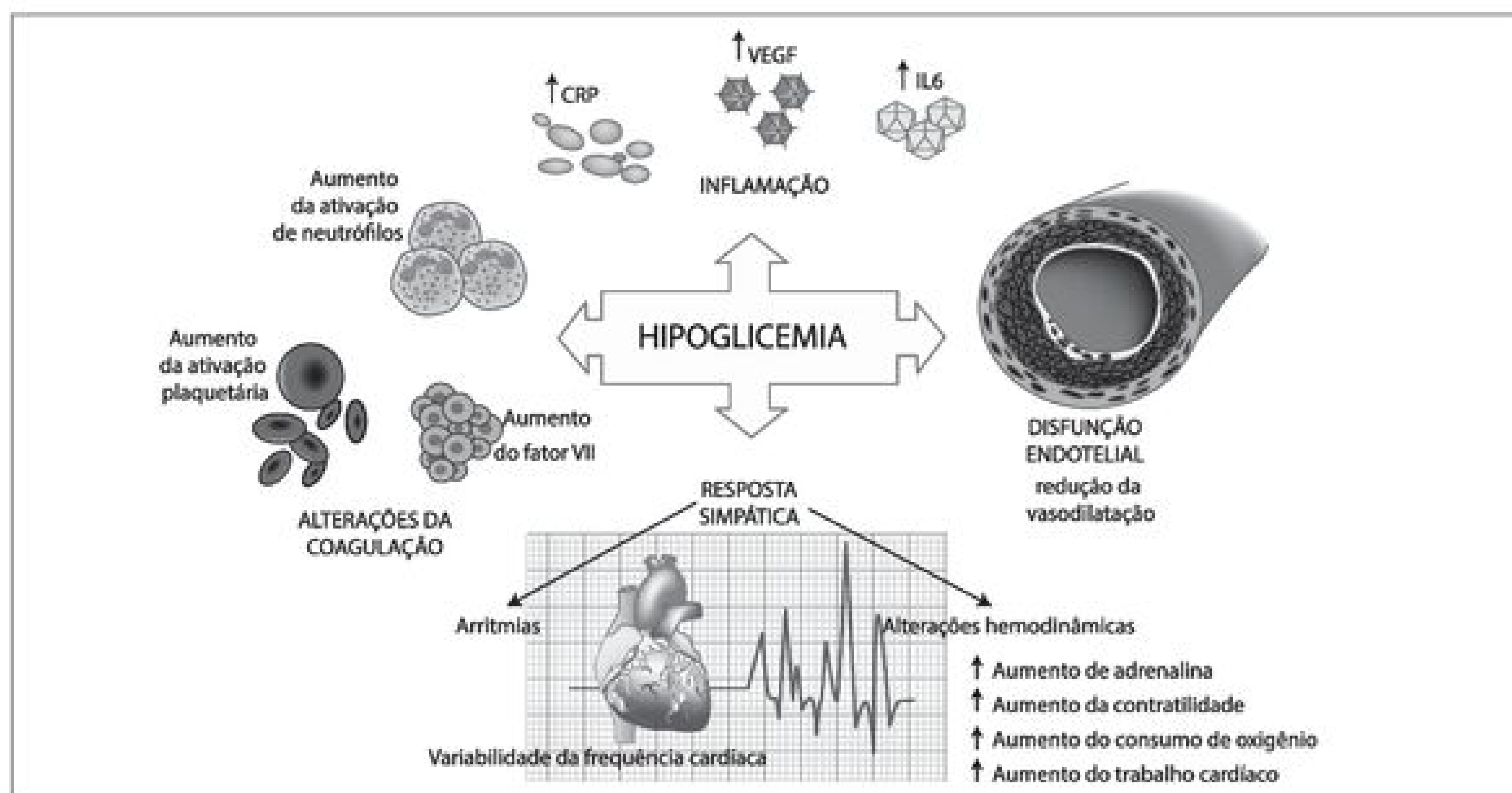


Figura 30. Efeitos nocivos da hipoglicemia.
Fonte: Desouza et al., 2010.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1):S14-S80.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015; Diabetes Care 2015; 38(suppl1): S1-S93.
3. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
4. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58.
5. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. Diabetes Care 2010;33(6).
6. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metabolism 2006; 3:153-65.
7. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol 2012; 8:495-502.
8. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
9. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
10. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
11. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
12. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007; 87:1409-39.
13. IDF Diabetes Atlas. Disponível em: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.
14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
15. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
16. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kindey. Kidney International 2011.
17. Melmed S, et al. Williams textbook of endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
18. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. The Lancet 2001; 358.
19. Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol 2014.
20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
21. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. Lancet 2011; 378:182-97.

29

ANTILIPÊMICOS

INTRODUÇÃO

Os lipídios são obtidos da dieta e produzidos também no fígado. Como a utilização dos lipídios é fundamental por todas as células, há mecanismos de transporte desse nutriente por todo o corpo. Devem-se destacar os quilomícrons (QM), que transportam lipídios provenientes da dieta até o fígado; o VLDL e LDL, que transportam lipídios sintetizados no fígado ao resto do corpo; o HDL, que transporta colesterol do resto do corpo e o redistribui; e proteínas plasmáticas, como a albumina, que transportam ácidos graxos do tecido adiposo.

As lipoproteínas (LP) são complexos esféricos com um núcleo apolar e uma superfície hidrofílica. O núcleo é composto por triglicérides (TG) e ésteres de colesterol, enquanto a superfície é composta por proteínas, fosfolipídios e colesterol (não esterificado). A função das LP é transportar colesterol, vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos da dieta e do fígado para os tecidos em geral e dos tecidos para o fígado.

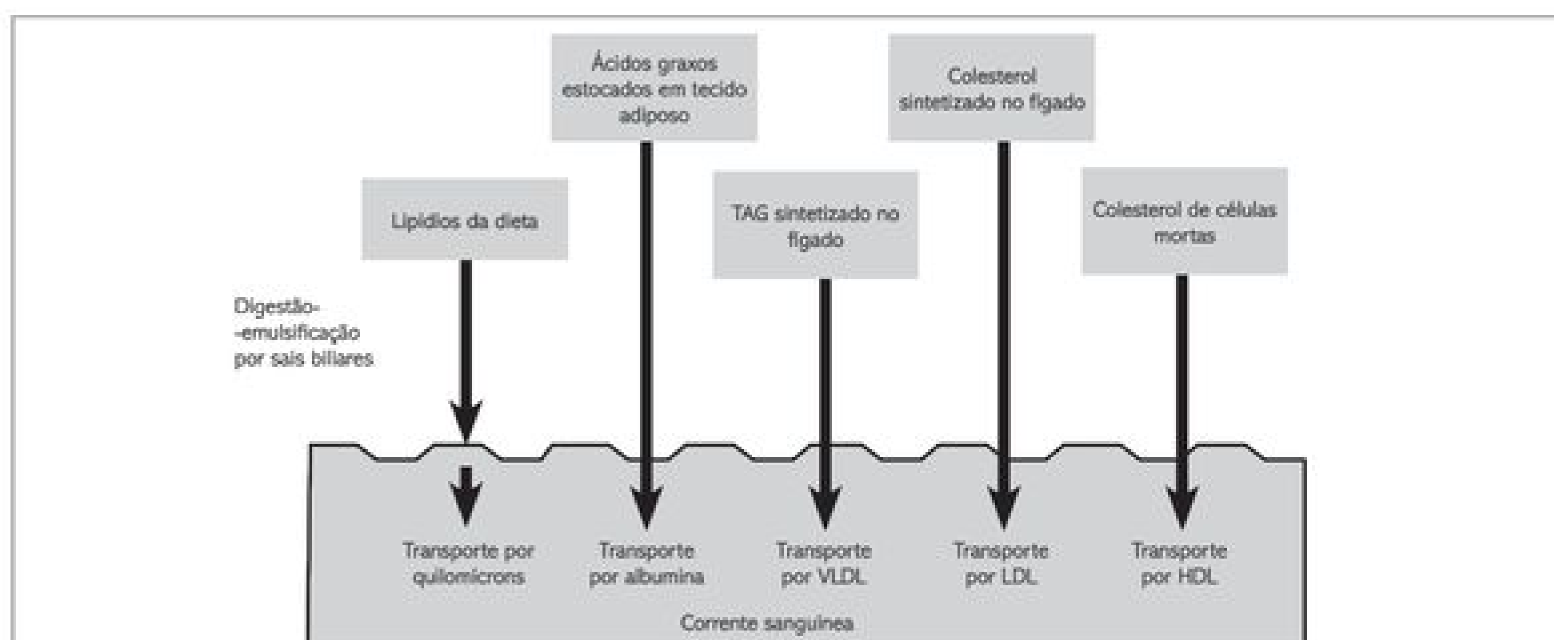


Figura 1. Lipídios na corrente sanguínea: origem e transportadores.

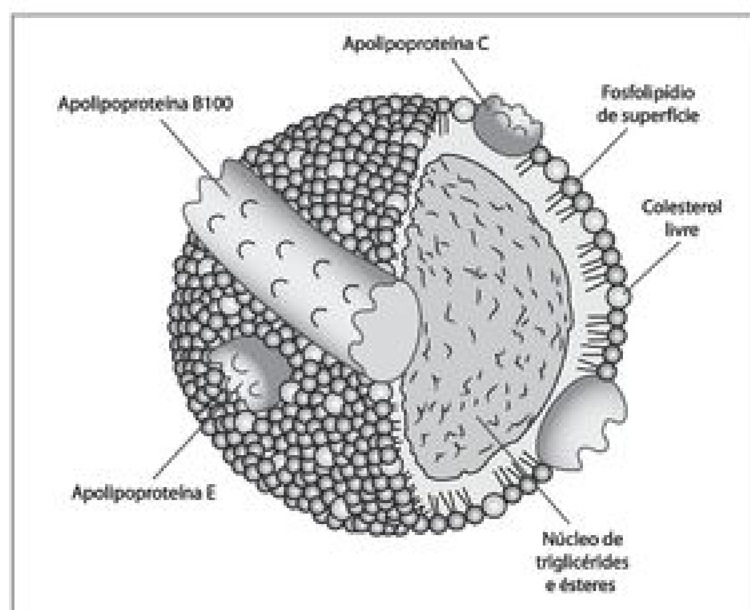


Figura 2. **Estrutura do VLDL.**
Fonte: Melmed et al.

Há uma divisão conforme a densidade das LP. O HDL (*high-density lipoprotein*) é a LP de maior densidade, por ser pobre em TG e ter volume pequeno. Já o QM e o VLDL (*very low-density lipoprotein*) apresentam a menor densidade, por serem ricos em TG e terem volume elevado. O IDL (*intermediate-density lipoprotein*) e o LDL (*low-density protein*) apresentam densidade intermediária entre o QM e o HDL. Dessa forma, pode-se inferir que quanto maior a quantidade de TG na LP, menor será a sua densidade. Outro ponto importante observado na Figura 3 é que não existe apenas um perfil de HDL ou LDL, mas, sim, um conjunto de partículas denominadas HDL, LDL, VLDL e QM. Isso tem extrema importância na patogênese de doenças, principalmente da aterosclerose.

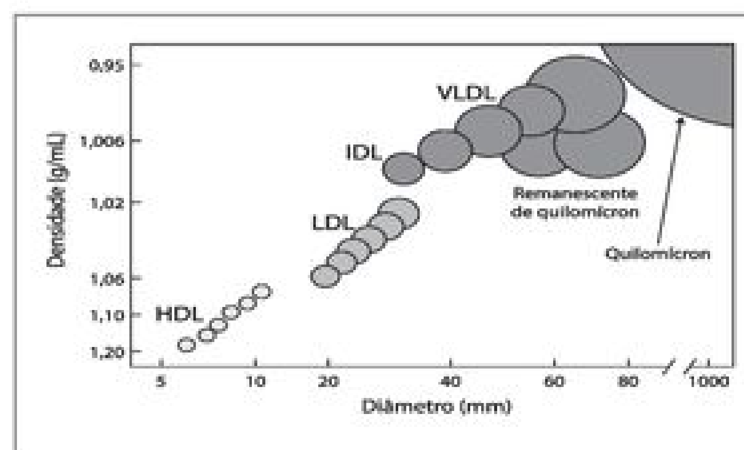


Figura 3. **Comparação do tamanho entre várias partículas transportadoras de lipídios.**
Fonte: Londo et al.

Além dessa diferenciação das LP conforme a densidade, é importante considerar as apolipoproteínas. Há várias delas, mas cada LP apresenta uma apolipoproteína principal. O HDL tem como característica a apoA-I; o LDL tem a apoB-100, assim como o VLDL. O QM tem a apoB-48 como principal apolipoproteína.

Tabela 1. **Classes principais de lipoproteínas**

Lipoproteína	Densidade (g/mL)	Comprimento (nm)	Mobilidade eletroforética	Apolipoproteínas	
				Principais	Outras
Quilomícrons	0,930	75-1.200	Origem	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III
Quilomícrons remanescentes	0,930-1,006	30-80	Pré-β lento	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III
VLDL	0,930-1,006	30-80	Pré-β	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III
IDL	1,006-1,019	25-35	Pré-β lento	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III
LDL	1,019-1,063	18-25	β	ApoB-100	
HDL	1,063-1,210	5-12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III
Lp(a)	1,050-1,120	25	Pré-β	ApoB-100	Apo(a)

VIAS DE TRANSPORTE E SÍNTESE

Os lipídios, como já exposto, são obtidos da dieta e sintetizados no fígado. Assim sendo, há uma via de transporte endógena e uma via de transporte exógena. Há também uma via de transporte dos tecidos ao fígado.

Via endógena de síntese e transporte

A via endógena inicia-se com a síntese da apoB-100 pelo hepatócito. Posteriormente, ocorre incorporação de TG e ésteres de colesterol endógenos. Além disso, a LP incorpora também a apoE e a apoC, formando, então, o VLDL, que é liberado para a circulação sanguínea. É importante destacar que 70% do colesterol total são produzidos no fígado.

Portanto, o VLDL é uma fonte endógena de ácidos graxos para os tecidos. A lipoproteína lipase (LPL), presente nos endotélios capilares de músculo e tecido adiposo, promove hidrólise do VLDL, retirando TG da partícula, que são incorporados pelas células. O resultado é a formação do IDL, que apresenta meia-vida curta (de horas), e metade do IDL é recaptado pelo fígado e metade origina o LDL (após perder mais TG).

O LDL é uma fonte endógena de colesterol para os tecidos, apresenta meia-vida elevada e corresponde a cerca de dois terços do colesterol circulante. O receptor de LDL (LDL-R) reconhece apoE e apoB. Quando ocorre a ligação do LDL em seu receptor, há a internalização da partícula, que é hidrolisada. Importante: o colesterol intracelular diminui o conteúdo do receptor de LDL por *feedback* negativo.

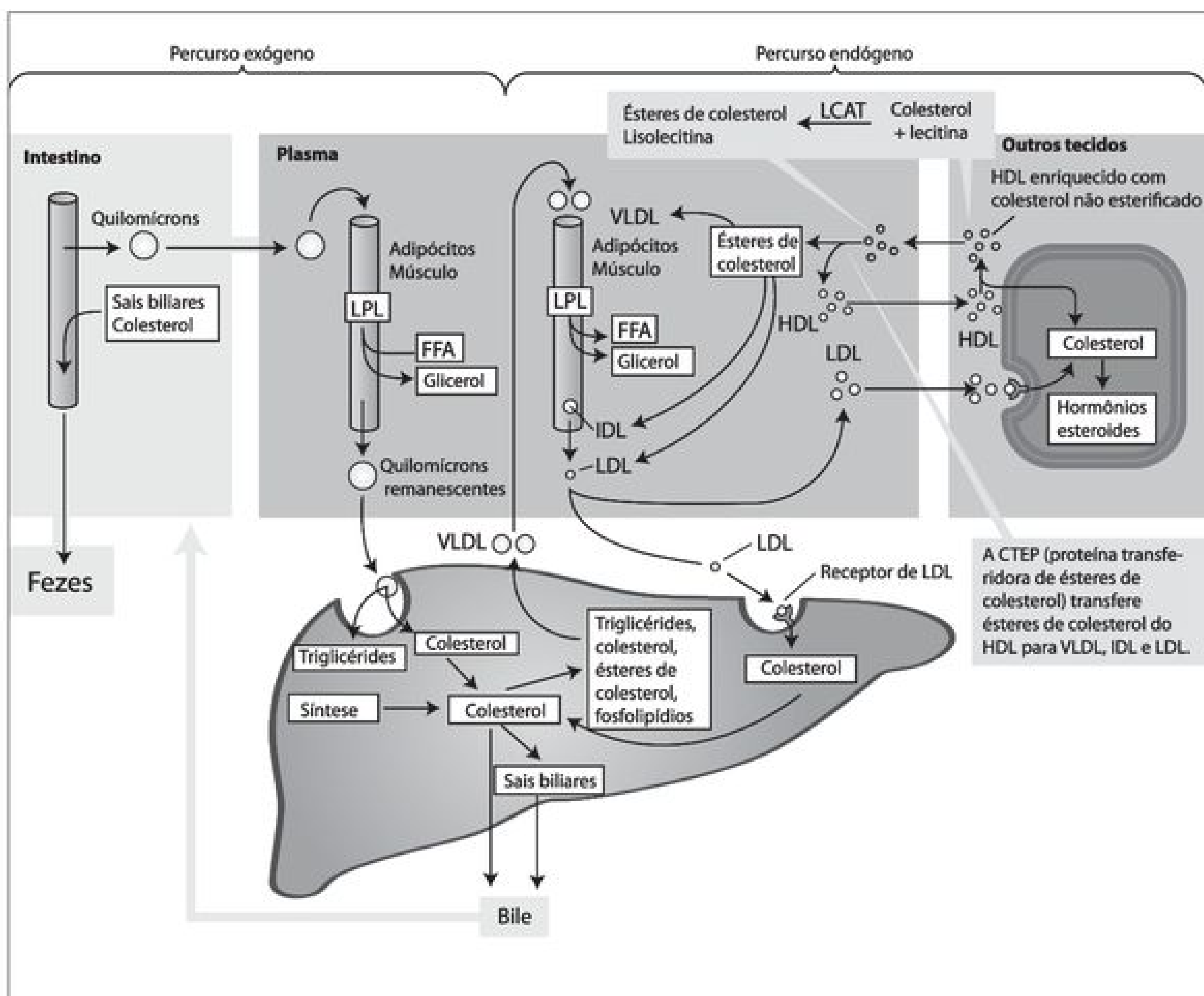


Figura 4. Via endógena de síntese e transporte de lipídios.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

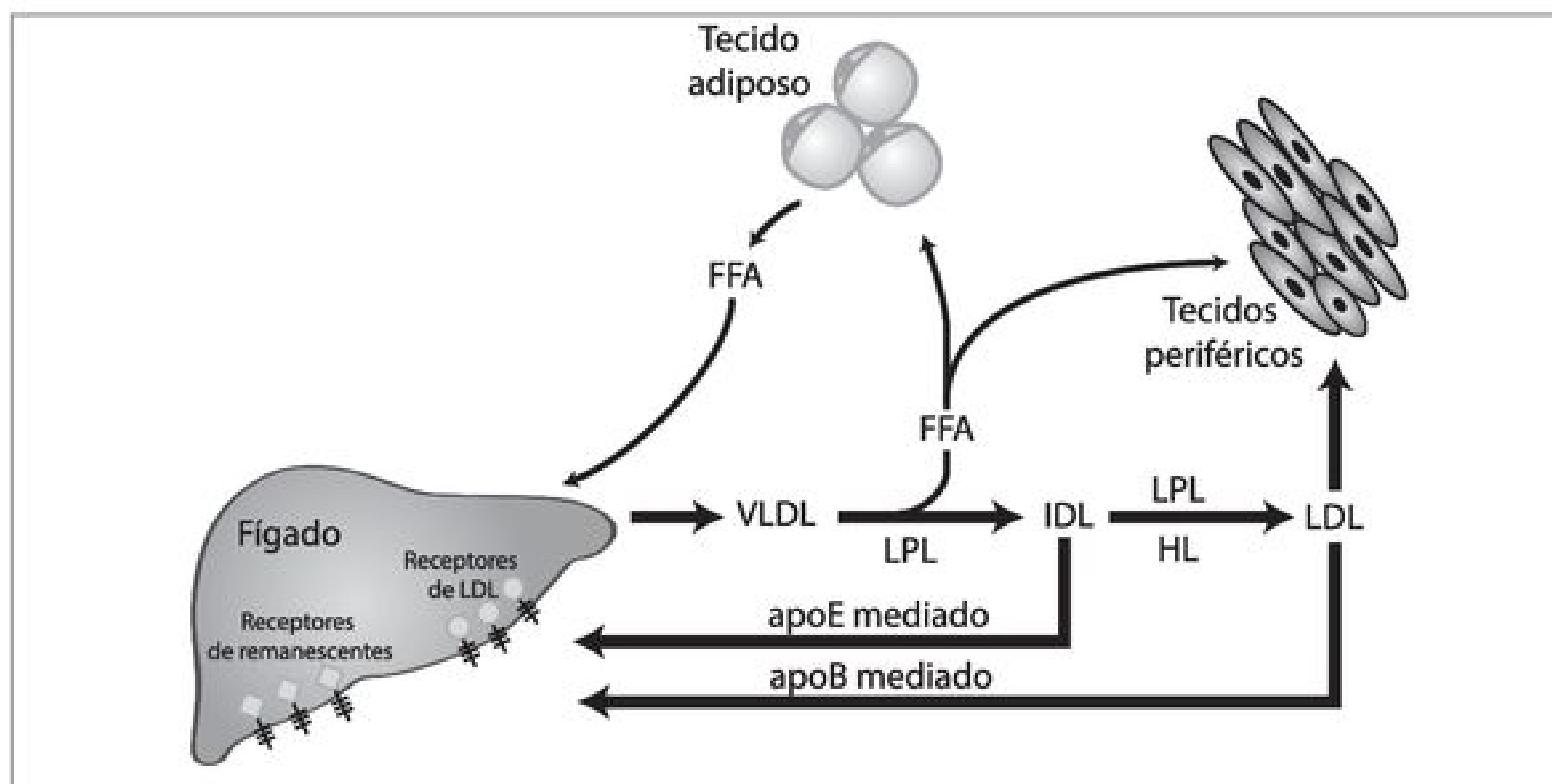


Figura 5. Via endógena de transporte: apolipoproteínas e enzimas envolvidas.
FFA: ácidos graxos livres (AGL).
Fonte: adaptada de Melmed, et al.

Via exógena de transporte

A via exógena representa a obtenção dos lipídios pela dieta. Apenas 30% do colesterol são provenientes da dieta. O QM é, portanto, a fonte exógena de ácidos graxos para os tecidos e de colesterol para o fígado. É sintetizado no enterócito e liberado na circulação linfática. O colesterol da dieta (e dos ácidos biliares) entra no enterócito através da proteína NPC1L1 (Niemann-Pick C1-*like* 1), e a maior parte é esterificada pela proteína ACAT (*acetyl*-CoA:*cholesterol acyltransferase*). Os TG e ésteres de colesterol são unidos à apoB-48, formando os QM.

Dos tecidos ao fígado – o papel do HDL

O HDL é importante para retirar o excesso de colesterol dos tecidos e redistribuí-lo ao corpo, principalmente ao fígado, mas também a partículas de QM e LDL. Além disso, por apresentar a LCAT, promove esterificação do colesterol. Tem papel importante em fornecer a apoC-II ao VLDL e ao QM, permitindo a depleção dos TG pela LPL, ou então trocar a apoC-II pela apoE, permitindo que sejam internalizados pelo fígado.

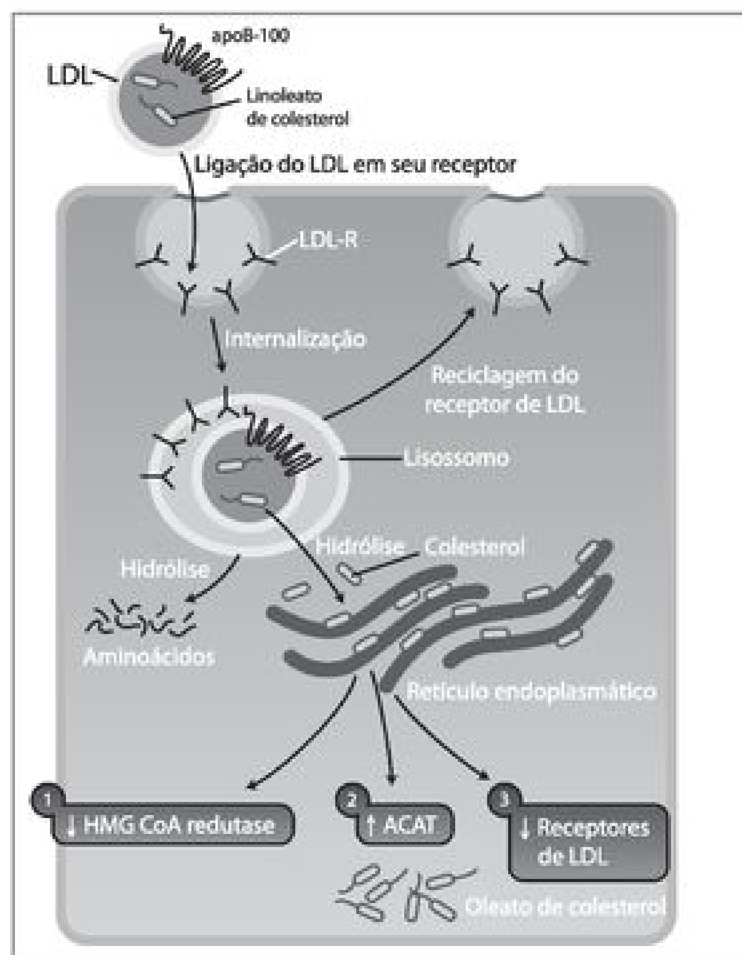


Figura 6. Internalização do LDL no hepatócito.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

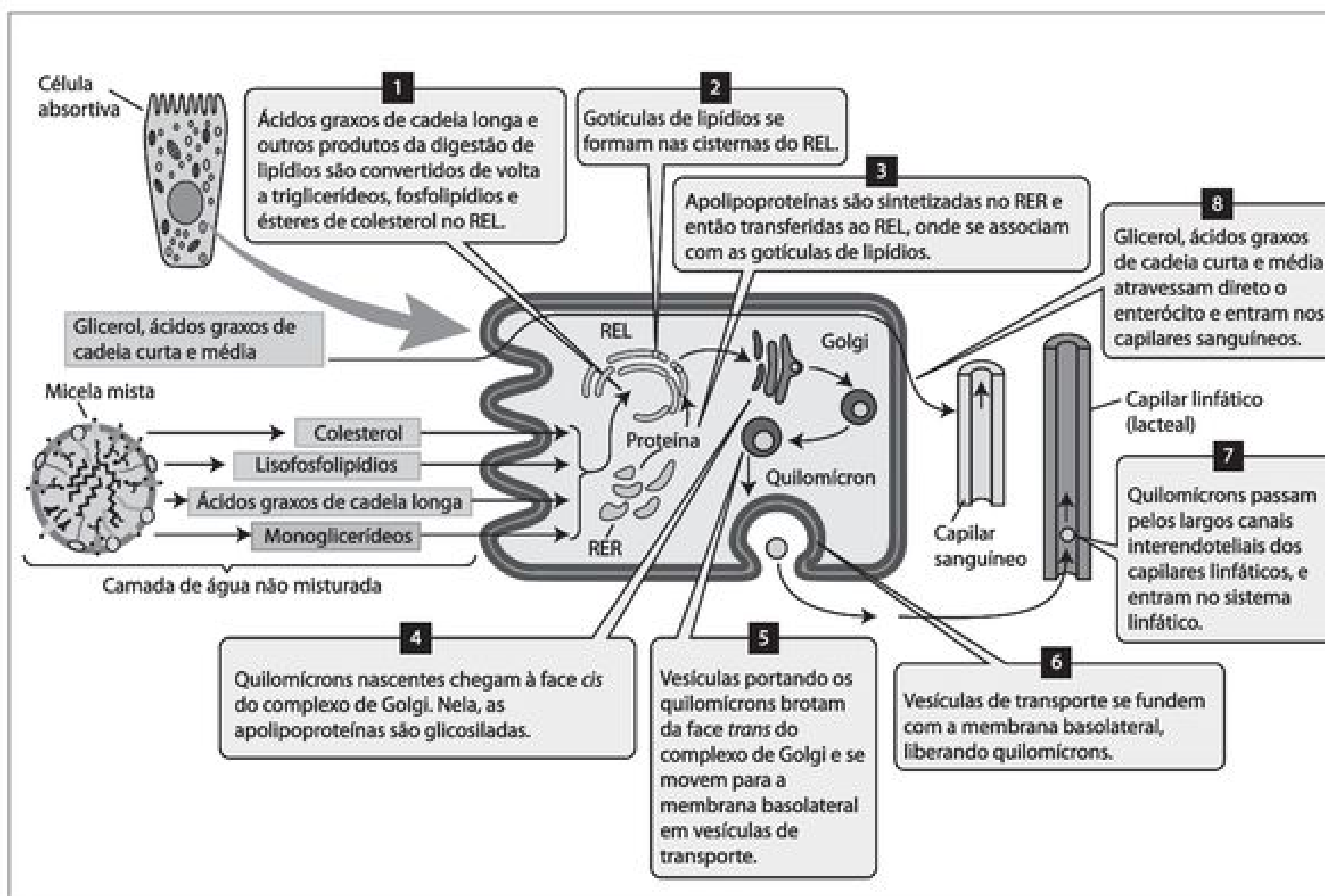


Figura 7. **Via exógena de transporte.**
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

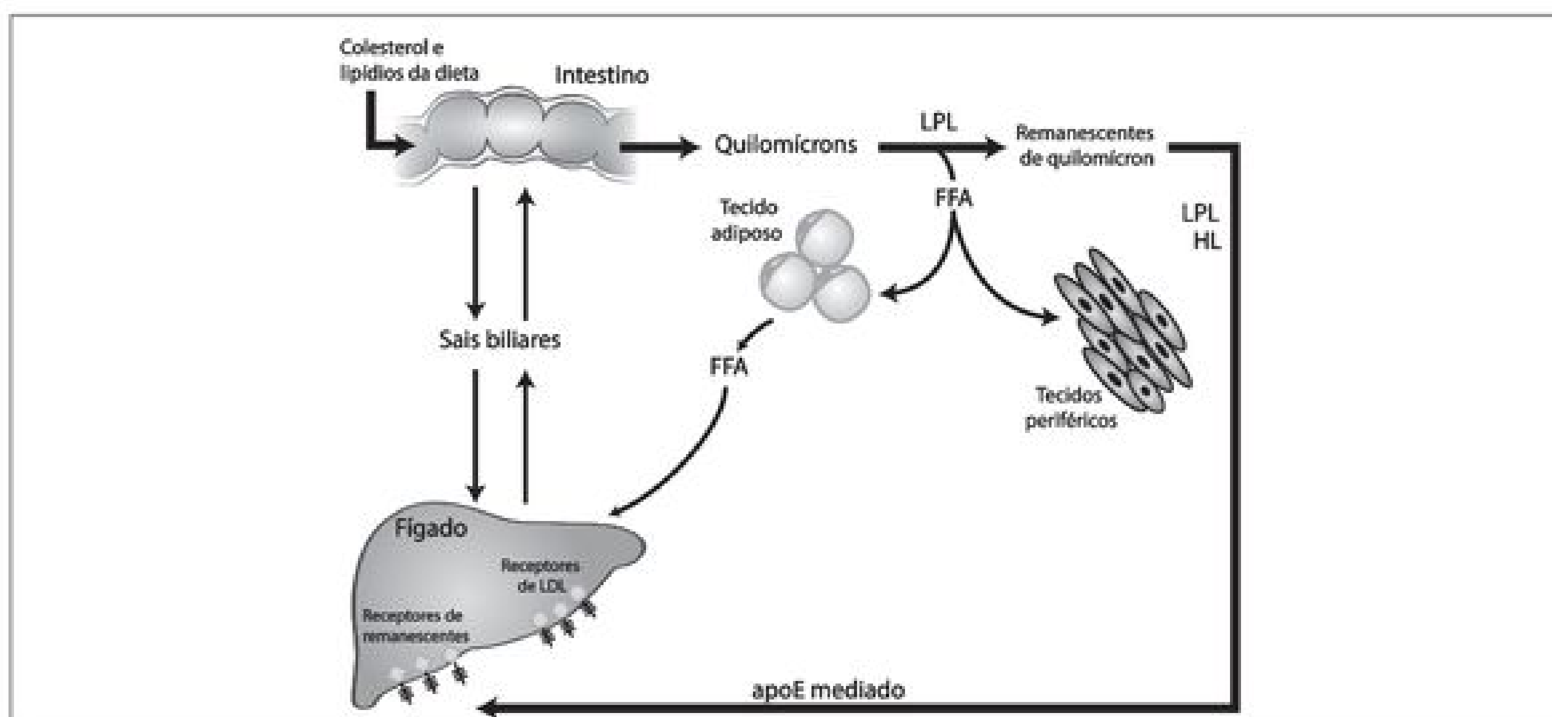


Figura 8. **Via exógena de transporte.**
FFA: ácidos graxos livres (AGL).
Fonte: adaptada de Melmed, et al.

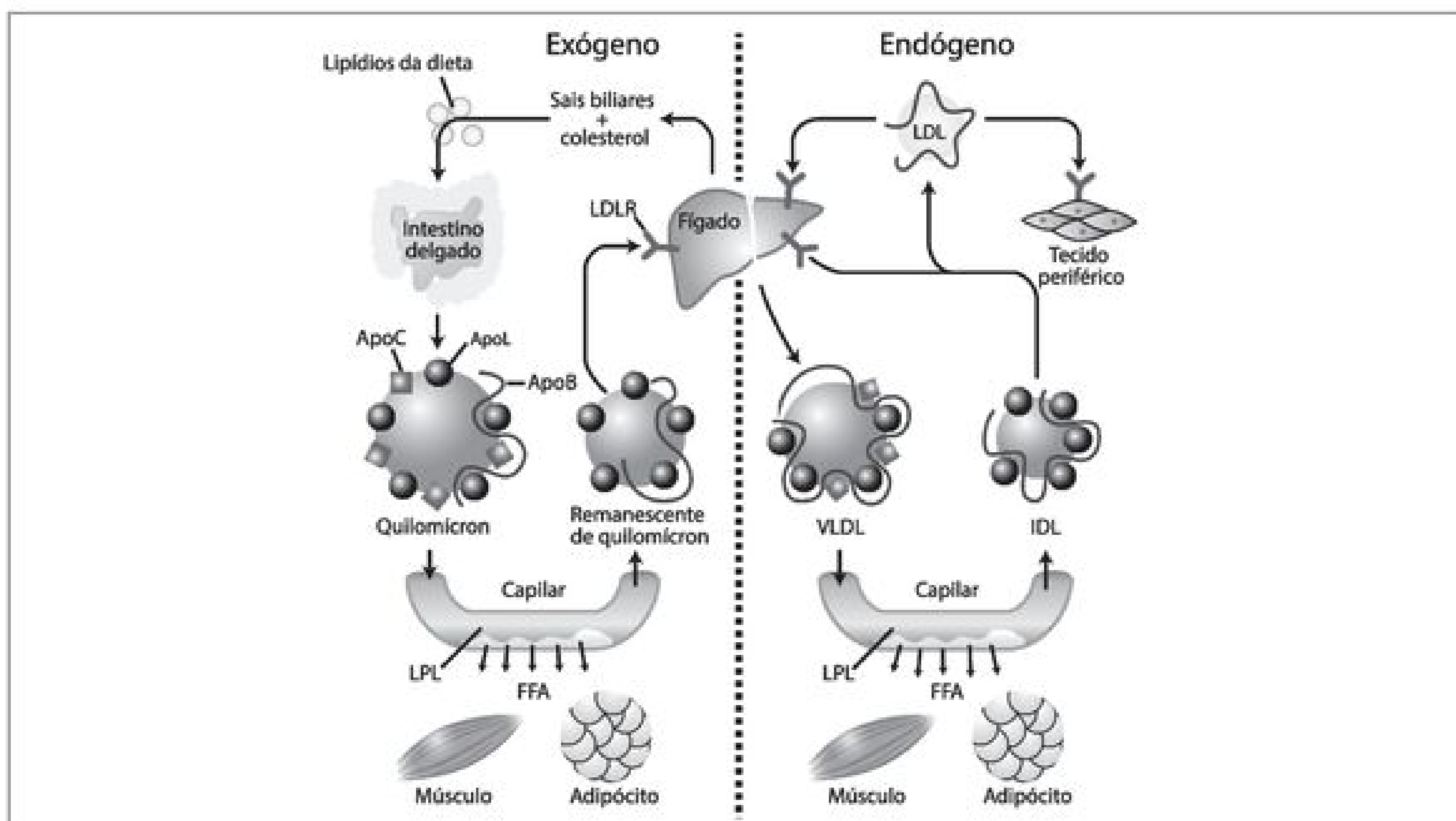


Figura 9. Comparação entre via exógena e endógena de transporte.
Fonte: Londo et al.

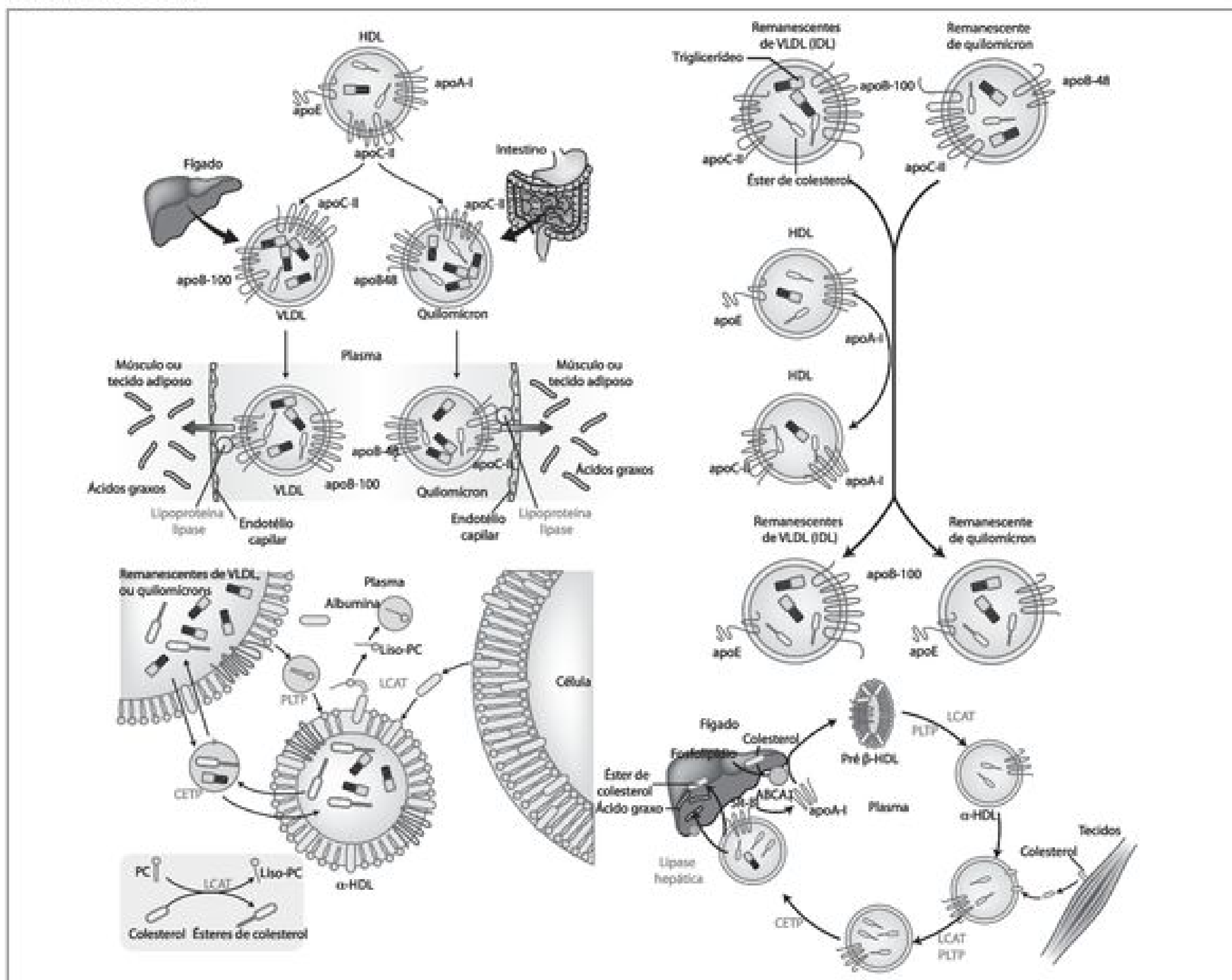


Figura 10. Via de transporte dos tecidos ao fígado.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

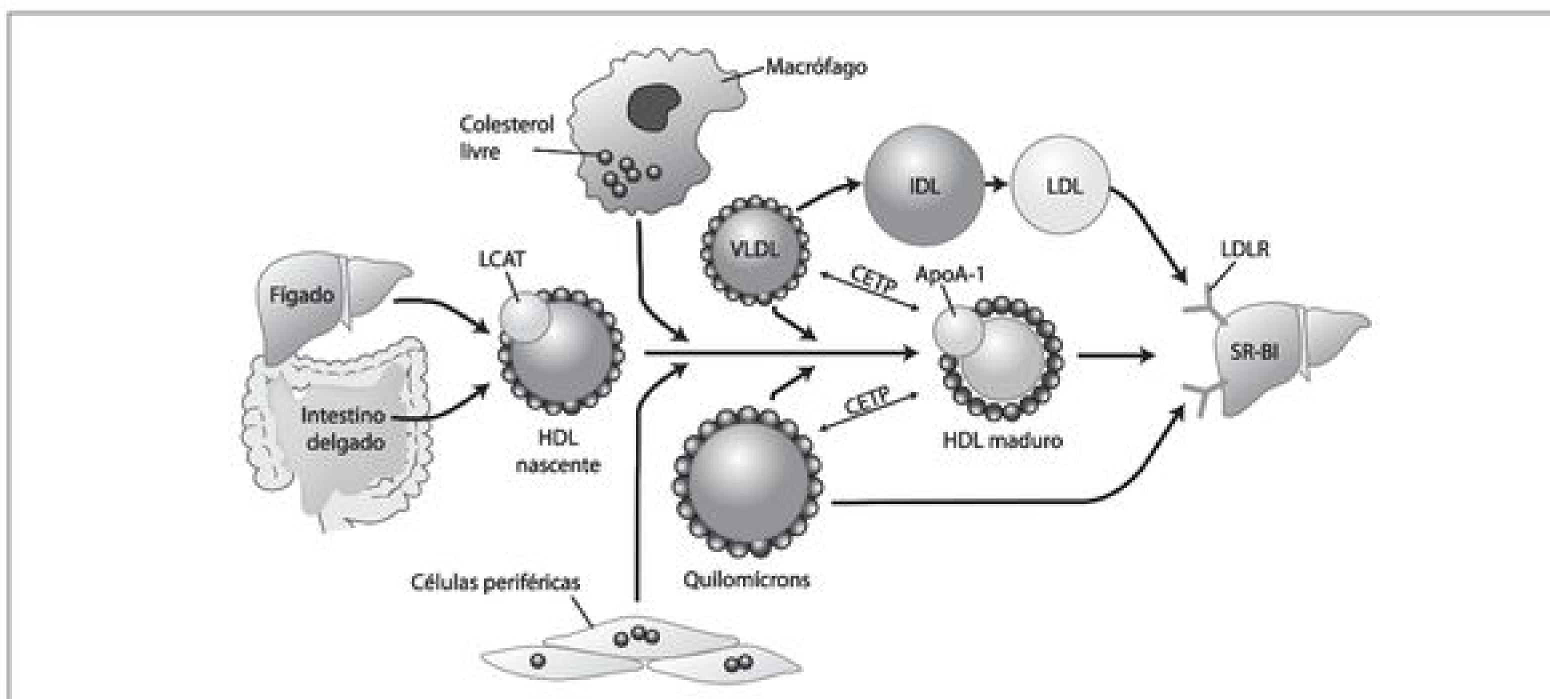


Figura 11. Transporte de lipídios ao fígado.
Fonte: Londo DL, et al.

Ácidos biliares

Os ácidos biliares são sintetizados no fígado e vão até o intestino, sendo fundamentais para a emulsificação dos lipídios e a absorção de várias vitaminas lipossolúveis. No entanto, a síntese de ácidos biliares com base em colesteróis é baixa, pois a maioria dos ácidos biliares recircula: eles são sintetizados, lançados à luz intestinal e reabsorvidos. Assim, o fígado apenas sintetiza aquilo que é perdido diariamente pelas fezes, ou seja, cerca de 3% do total.

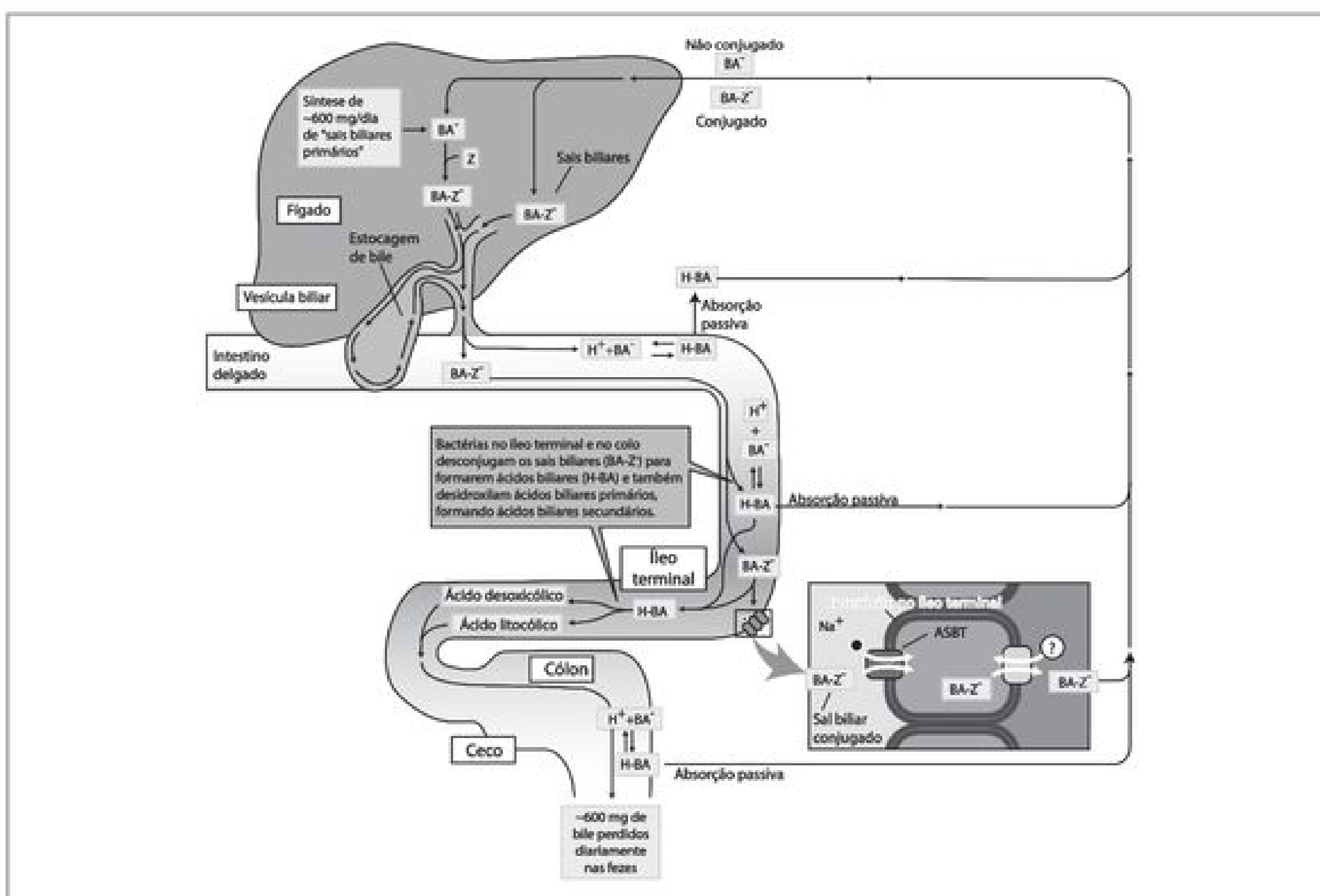


Figura 12. Ácidos biliares – visão geral.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

DISLIPIDEMIA

As dislipidemias podem ser primárias ou secundárias. As primárias são as mais comuns e ocorrem por fatores genéticos e pela dieta; já as secundárias podem ter várias causas, por exemplo, o uso de tamoxifeno (estrogênio sintético que age como antagonista no tecido mamário, mas agonista no osso e no endométrio).

Os achados clínicos das dislipidemias são: xantelasma, xantoma, lipemia retinalis e pancreatite aguda. Contudo, o mais importante é um grande aumento no risco de doenças cardiovasculares (DCV). Os fatores de risco para DCV são: dislipidemia, diabete, obesidade, hipertensão arterial e tabagismo. Deve-se destacar que, em geral, a descoberta da dislipidemia é laboratorial, ou seja, o paciente é assintomático.

FÁRMACOS UTILIZADOS NAS DISLIPIDEMIAS

Além do tratamento não farmacológico, que é fundamental, há cinco grupos de fármacos utilizados no tratamento das dislipidemias: estatinas, resinas de ligação de ácidos biliares, inibidores de absorção de colesterol, ácido nicotínico e fibratos. Como as estatinas, as resinas e os inibidores de absorção de colesterol reduzem a concentração de colesterol no hepatócito e promovem aumento dos receptores de LDL no hepatócito reduzindo, assim, os níveis de LDL.

Estatinas

As estatinas (sinvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina) são inibidores da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese hepática de colesterol. Por reduzirem a síntese hepática de colesterol, aumentam os receptores de LDL e, assim, diminuem os níveis de LDL. Além disso, de forma menos importante, reduzem os níveis de VLDL, por diminuírem a produção de colesterol. Outros efeitos (pleiotrópicos): redução da aterosclerose, da inflamação vascular e da agregação plaquetária, melhorando a função endotelial e reduzindo os riscos de doença cardiovascular.

Sofrem grande efeito de primeira passagem, o que não é negativo, pois a ação dessas drogas ocorre justamente no fígado. Se forem de curta duração, devem ser administradas preferencialmente à noite, pois o pico de síntese de colesterol pelo fígado ocorre nesse período. A excreção é feita pela bile e pelas fezes. Efeitos adversos: hepatotoxicidade (insuficiência hepática crônica não é contraindicação, apenas a aguda), miosites (associação com rabdomiólise; mialgia) e contraindicada na gravidez (possível efeito teratogênico sobre o SNC). A rabdomiólise pode causar mioglobinúria e, consequentemente, insuficiência renal – ou seja, deve-se acompanhar o paciente caso haja queixa de mialgia.

Tabela 2. Tipos de dislipidemias

Tipo	Lipoproteína elevada	Colesterol	Triglicérides	Risco DCV
I	QM	+	+++	Sem alteração
IIa	LDL	++	Sem alteração	Alto
IIb	LDL + VLDL	++	++	Alto
III	βVLDL	++	++	Moderado
IV	VLDL	+	++	Moderado
V	QM + VLDL	+	++	Sem alteração

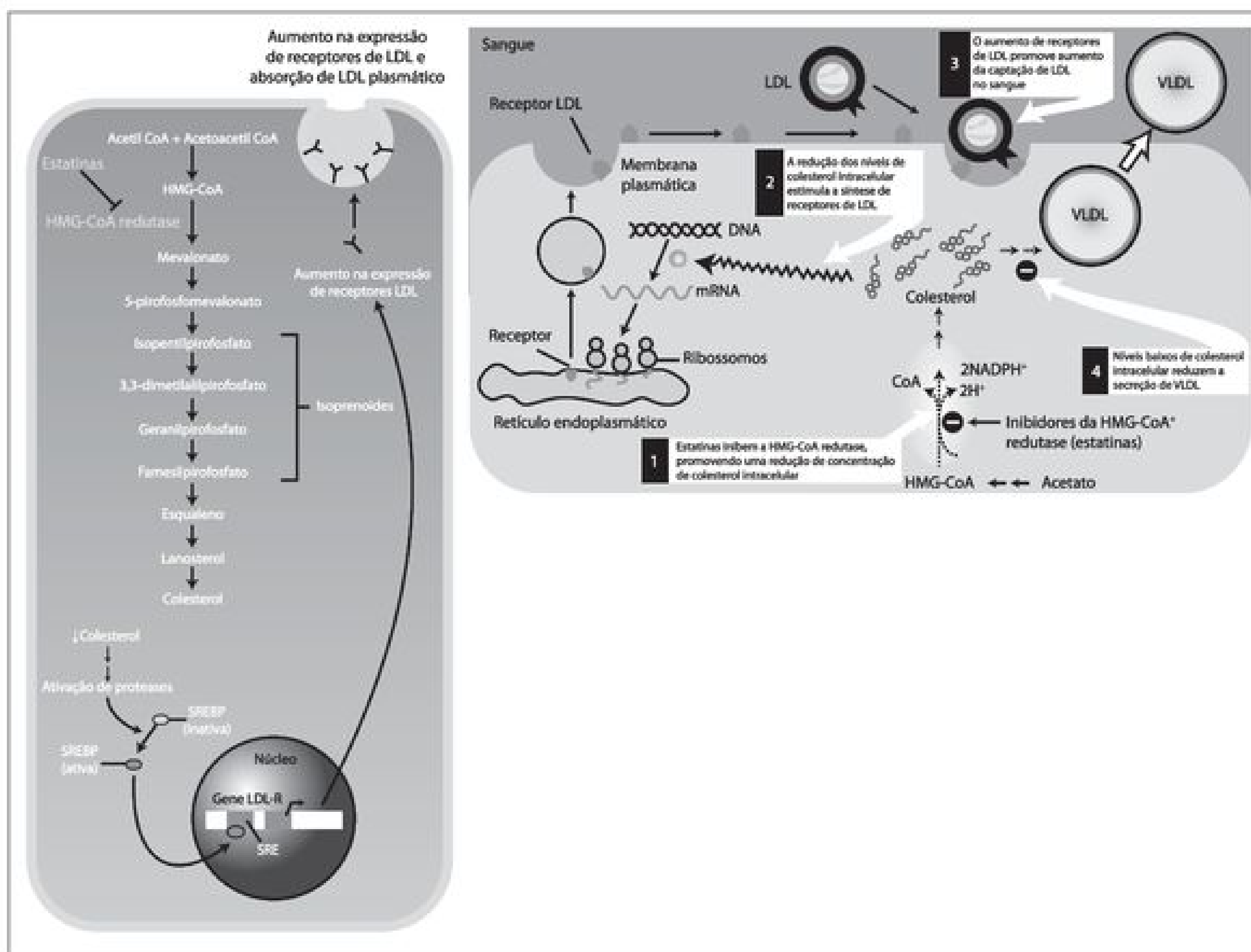


Figura 13. Mecanismo de ação das estatinas.
Fonte: Golan e. Tashjian Jr., 2012, e Harvey, 2008.

Resinas de ligação de ácidos biliares

As resinas de ligação de ácidos biliares são drogas que se ligam aos ácidos biliares e aumentam a eliminação fecal, ou seja, reduzem a recirculação desses ácidos. Dessa forma, aumentam a excreção de colesterol, pois os ácidos biliares são formados com base no colesterol. Assim, como já mencionado, reduzem os níveis de LDL. As principais drogas dessa classe são: colestipol, colestiramina e colesevelam. Os principais efeitos adversos são: diarreia, redução de vitaminas lipossolúveis (A, E e K), comprometimento de absorção de fármacos catiônicos (p.ex., varfarina e digoxina) e possibilidade de aumento transitório dos níveis de VLDL (mecanismo contrarregulatório).

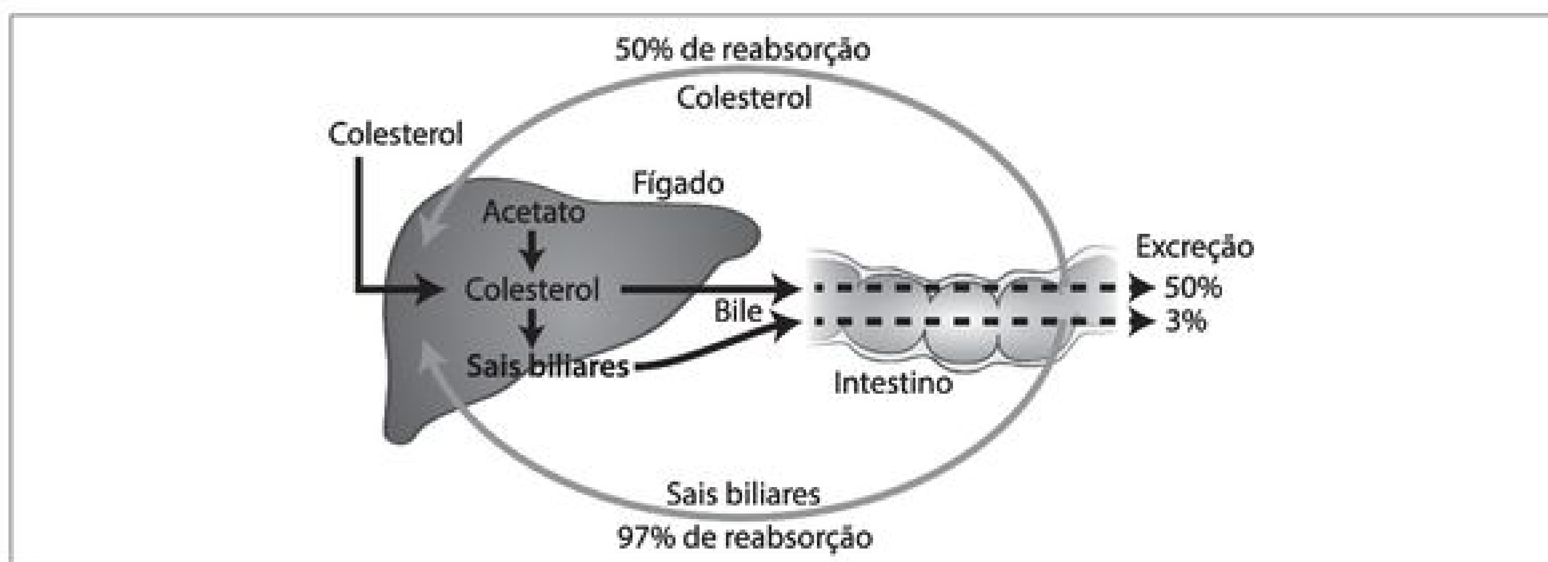


Figura 14. Reabsorção de sais biliares e colesterol no intestino.
Fonte: Melmed, et al.

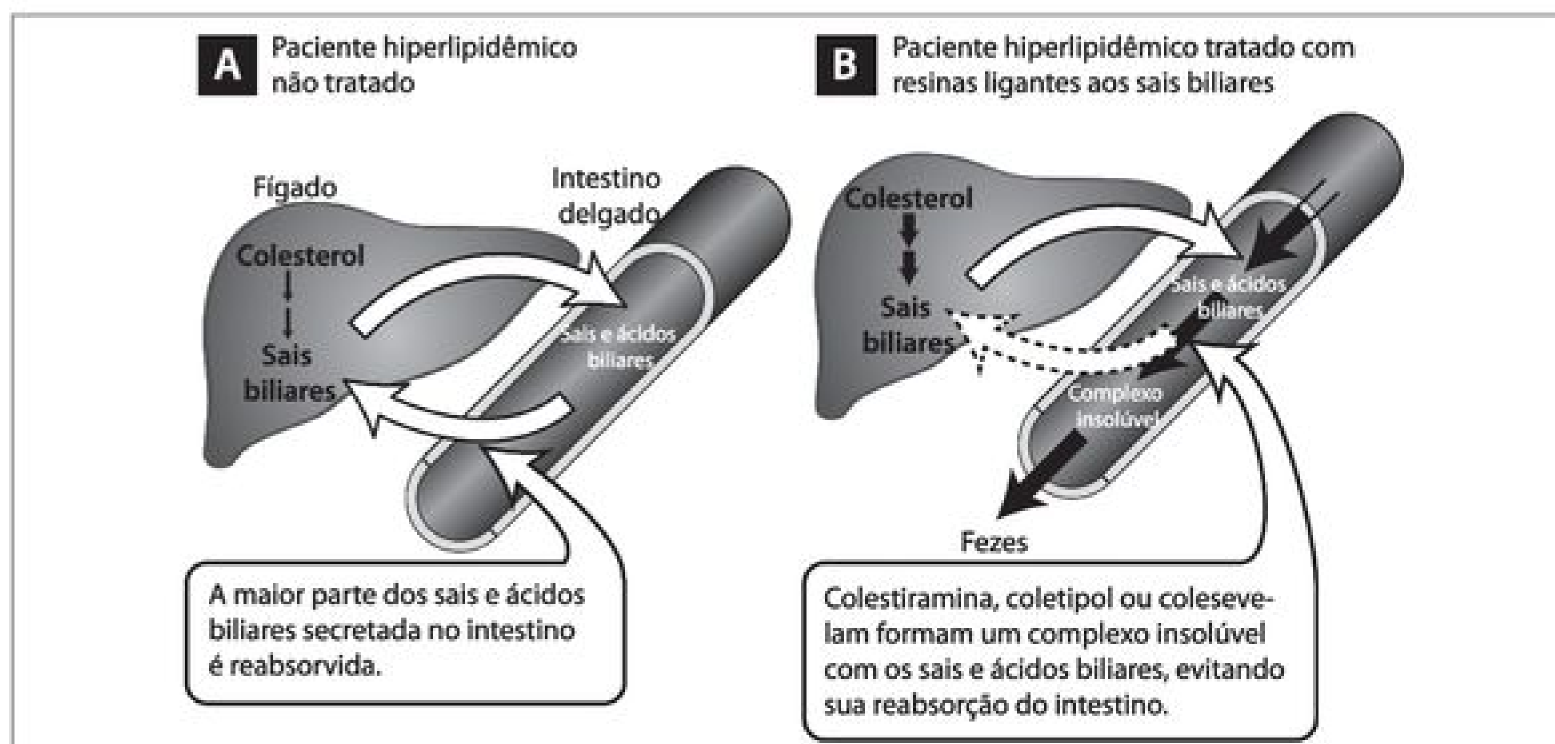


Figura 15. Mecanismo de ação das resinas de ligação de ácidos biliares.
Fonte: Harvey, 2008.

Inibidores de absorção de colesterol

Há apenas uma droga atualmente dentro dessa classe, a ezetimiba, que inibe a NPC1L1 (transportador de colesterol na parede intestinal). Ao fazer isso, impede a absorção de colesterol da dieta e de ácidos biliares, aumentando a excreção de colesterol. Dessa forma, os níveis de LDL diminuem, pois os receptores de LDL no fígado aumentam. Atinge o pico de concentração entre 12 e 14 horas e, por sofrer circulação êntero-hepática, tem meia-vida longa de 22 horas. Os principais efeitos adversos são: comprometimento reversível da função hepática e contraindicação para lactantes. Importante: não altera absorção de outras drogas, como as resinas.

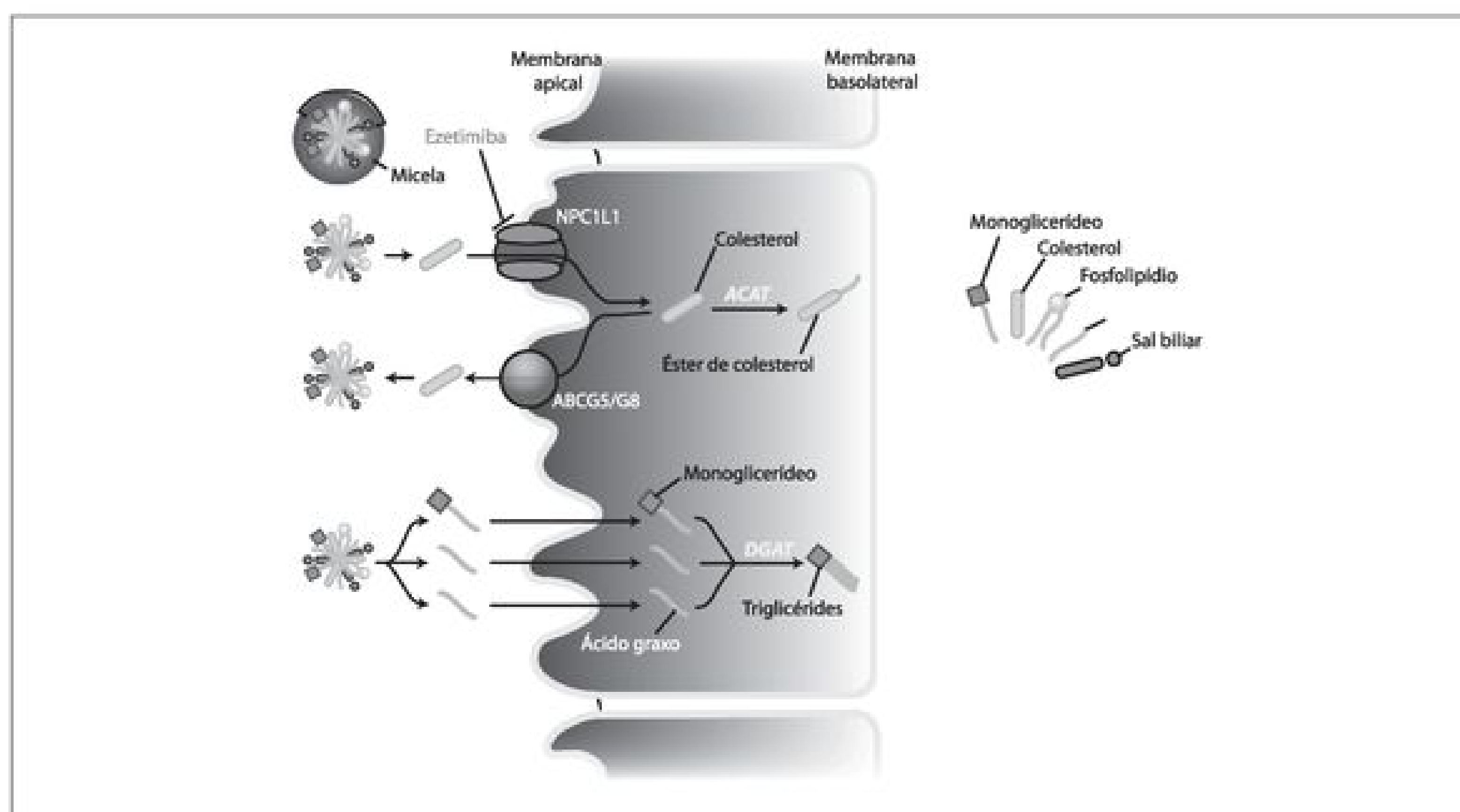


Figura 16. Mecanismos de ação dos inibidores de absorção de colesterol – ezetimiba e fitoesteróis.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.
Nota: o fitoesterol compete pelo NPC1L1 e tem, portanto, efeito parecido. Tal composto está presente, por exemplo, na margarina Becel®.

Ácido nicotínico (niacina – vitamina B6)

A niacina tem ação ampla: aumenta a atividade da LPL – reduz VLDL e QM –, reduz expressão da apoB-100 – necessário na formação de VLDL (e LDL) – e aumenta a expressão da apoA-1 – aumenta a formação de HDL. De forma resumida, a niacina reduz os níveis de LDL (e VLDL) e aumenta os níveis de HDL.

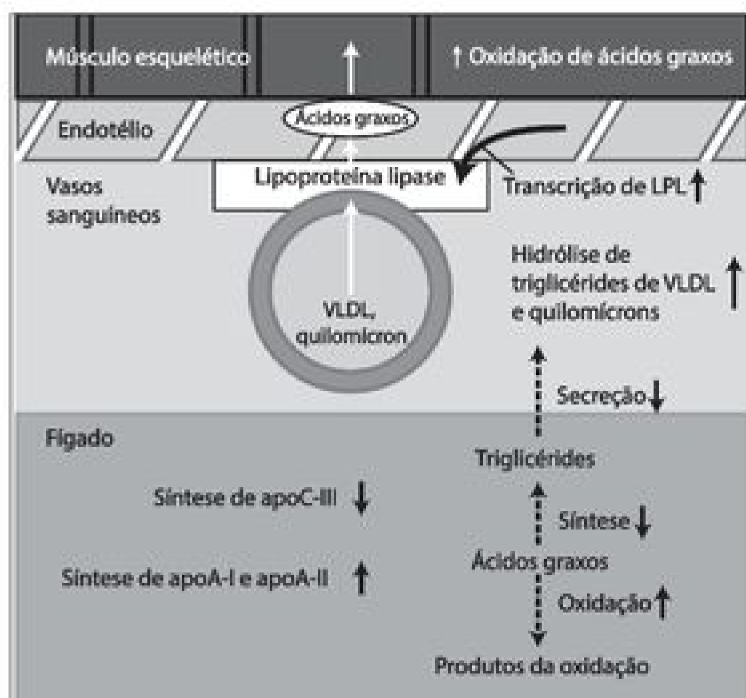


Figura 17. Mecanismo de ação da niacina.
Fonte: Katzung et al., 2010.

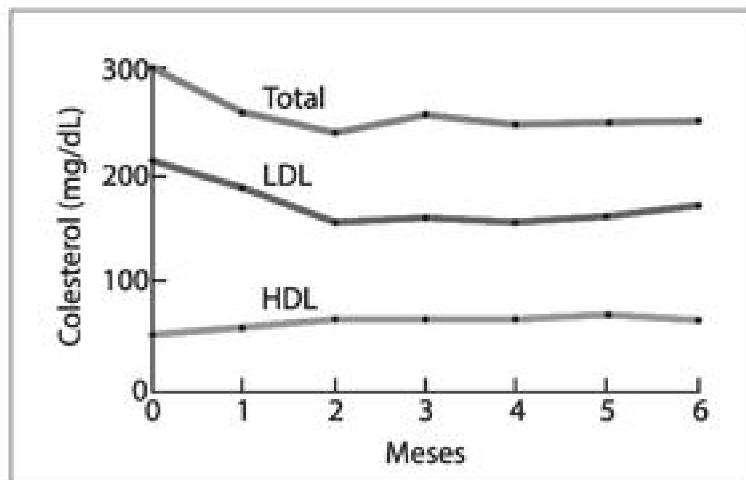


Figura 18. Efeito da niacina sobre o LDL e o HDL.
Fonte: Harvey, 2008.

Infelizmente, o ácido nicotínico apresenta diversos efeitos colaterais: rubor intenso, prurido facial e nas partes superiores do corpo, vômitos, diarreias, aumento de ácido úrico (crise de gota), úlcera péptica e elevação da glicemia de jejum, com possível aumento da resistência insulínica (contraindicação para diabéticos). É interessante notar que o efeito adverso que mais preocupa os pacientes é o rubor e, assim, a coadministração com anti-inflamatórios, como ácido acetilsalicílico (AAS, aspirina), reduz esse efeito.

Fibratos

Os fibratos ativam o PPAR-α, receptor nuclear. Dessa forma, para o efeito ser percebido, demora de 1 a 2 meses (da mesma forma que as tiazolidinedionas). Os efeitos são: aumento da expressão da LPL (reduz QM e VLDL) e aumento da hidrólise de triglicérides. Transitoriamente, pode-se ter aumento dos níveis de LDL. São mais bem absorvidos na presença de alimentos. Efeitos adversos: aumento dos níveis de LDL, aumentos da incidência de cálculos biliares, alopecia e cefaleia; se associados com estatina (associação bastante comum), podem aumentar o risco de mialgia. Exemplos de fibratos: clofibrato, genfibrozila, fenofibrato, ciprofibrato e bezafibrato.

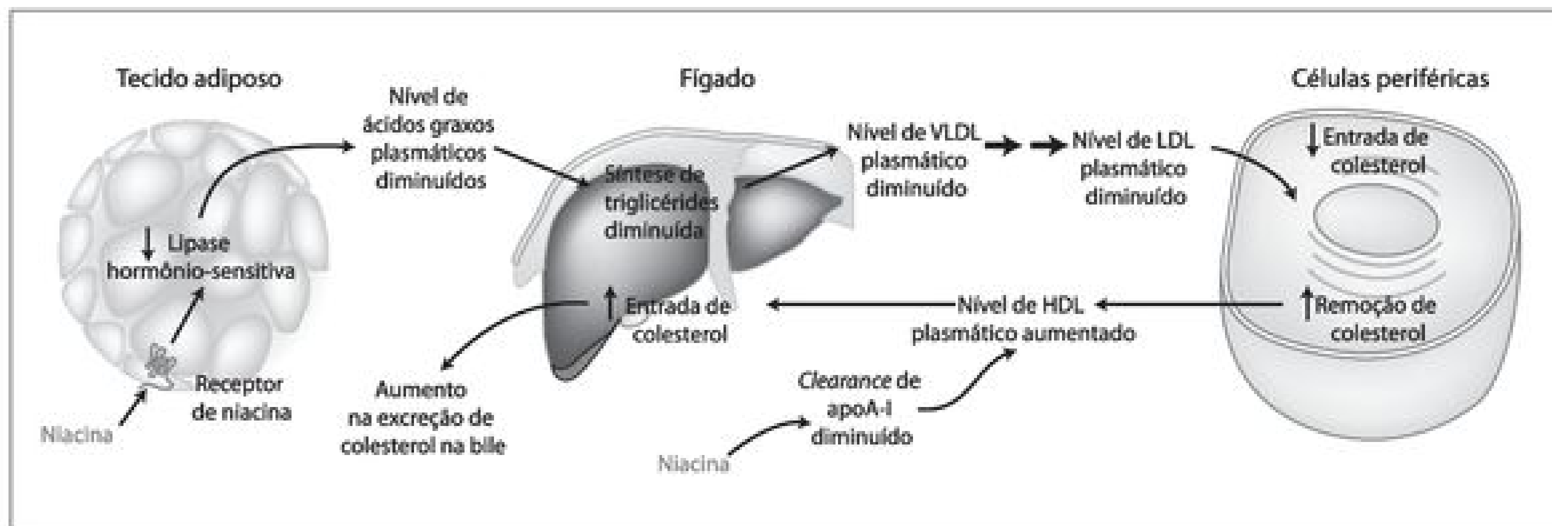


Figura 19. Efeitos da niacina.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

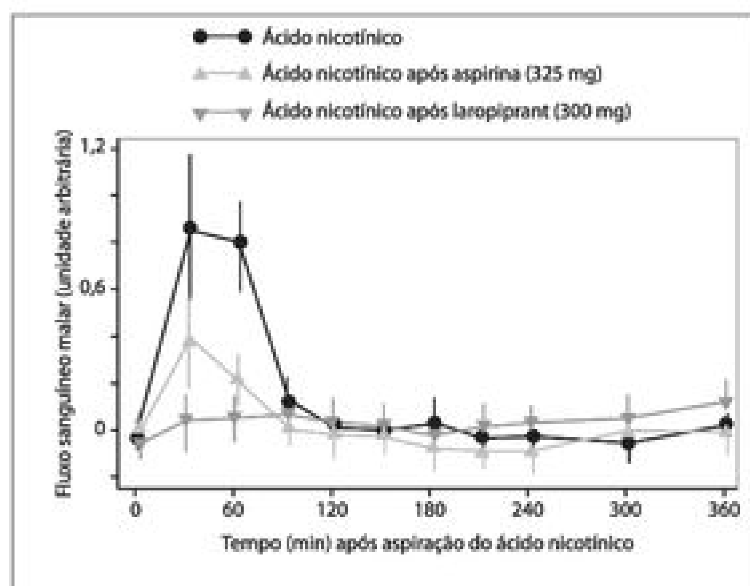


Figura 20. Rubor facial decorrente de administração de niacina – inibição com aspirina.
Fonte: Rang et al., 2012.

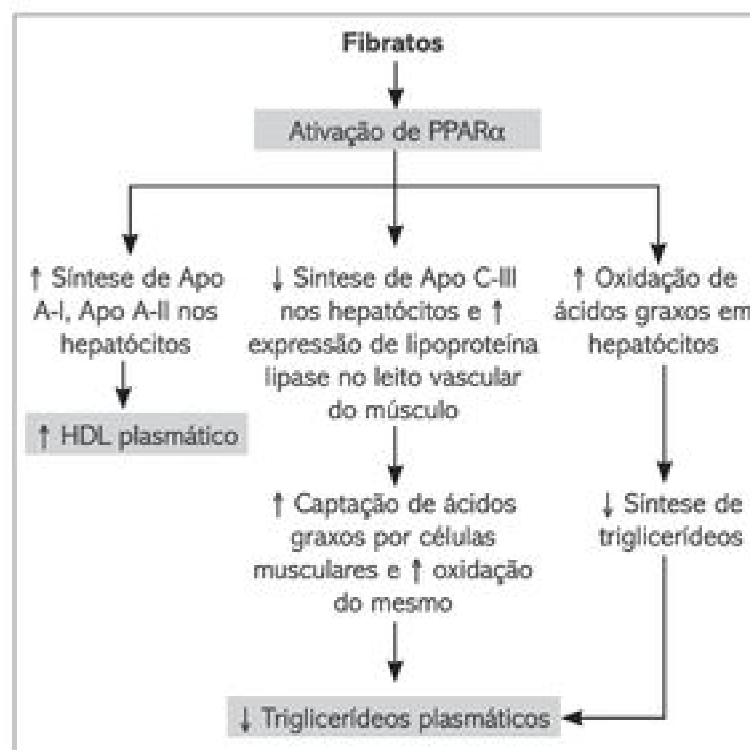


Figura 21. Efeitos dos fibratos.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Lomitapide e mipomersen

O lomitapide e mipomersen são drogas novas que diminuem os níveis de LDL-colesterol e são apenas indicados em casos graves, como na hipercolesterolemia familiar. O lomitapide é um inibidor da proteína transportadora de triglicéride microssomal (MTP), que é responsável por transferir triglicérides e fosfolipídios para os QM e o VLDL. Ao inibir a MTP, os níveis dessas LP tornam-se reduzidos na circulação. Os principais efeitos colaterais são: sintomas gastrointestinais e esteatose hepática.

O mipomersen é uma droga de administração subcutânea que age no mRNA da apoB, proteína principal do LDL e do VLDL. Podem ocorrer efeitos adversos no local da aplicação, assim como esteatose hepática.

Tabela 3. Resumo

Droga	Efeito sobre LDL	Efeito sobre HDL	Efeito sobre triglicérides
Estatinas	4 -	2 +	2 -
Resinas de ligação de ácidos biliares	3 -	1+	0
Inibidores de absorção de colesterol	1-	1+	1-
Niacina	2 -	4 +	3 -
Fibratos	1-	3 +	4 -

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35:2146-57.
3. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
5. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
6. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
8. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
9. Melmed S, et al. Williams textbook of endocrinology. 12.ed. (2011). Philadelphia: Elsevier.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

30

FARMACOLOGIA DA OBESIDADE

INTRODUÇÃO

A obesidade configura, na atualidade, um importante problema de saúde pública, não apenas no Brasil, mas em todo o mundo. Ela é definida como um excesso de tecido adiposo localizado ou generalizado, provocado por desequilíbrio nutricional associado ou não a distúrbios genéticos ou endócrino-metabólicos.

Há várias formas de se avaliar a distribuição de gordura, e a mais utilizada é o índice de massa corpórea (IMC), adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Valores a partir de 30 kg/m² definem obesidade. Outros métodos podem ser utilizados, como medidas antropométricas, bioimpedância, densitometria, tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia, etc.

Há diversos fatores envolvidos no balanço energético. Um desequilíbrio desse balanço determina a alteração da massa corporal. Na situação em questão, o aumento da ingestão de calorias é o principal fator

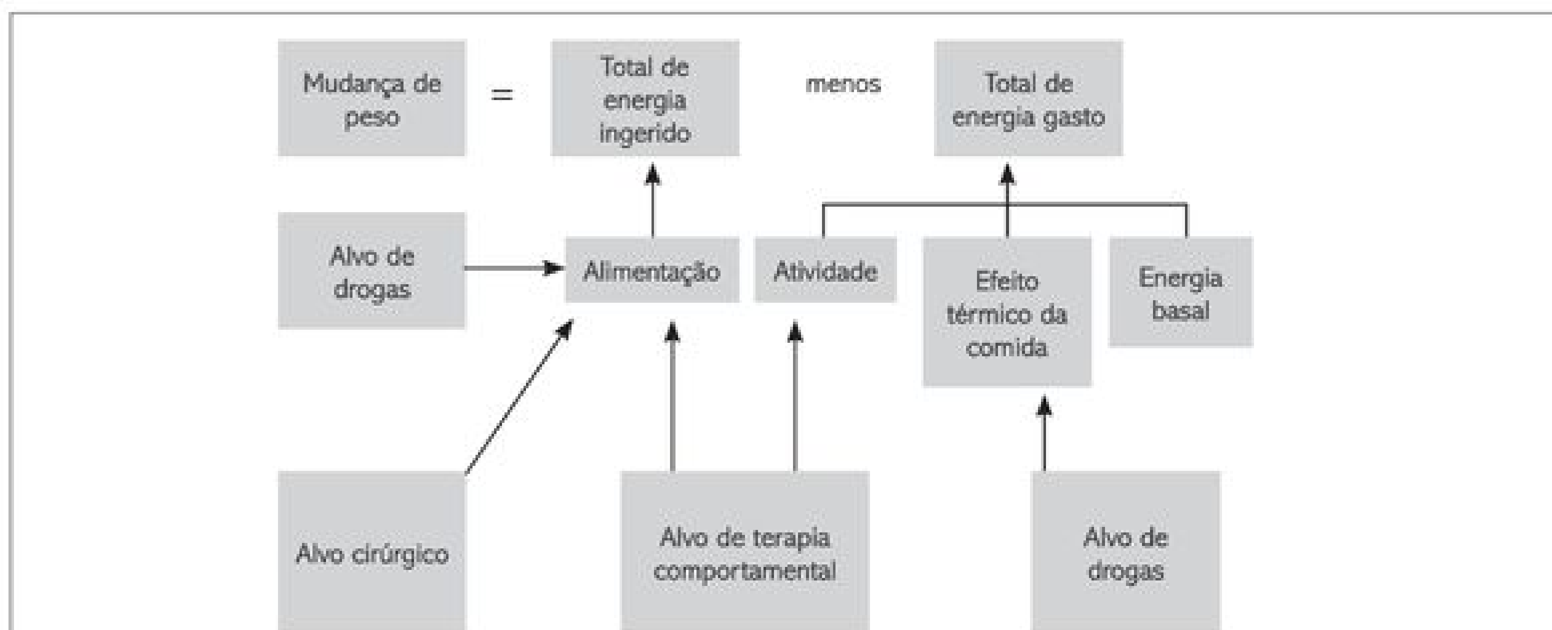


Figura 1. Alvos de intervenção para tratamento de obesidade.
Fonte: Bray e Ryan, 2011.

para o balanço positivo. Esse excesso de calorias é transformado em gordura e estocado no tecido adiposo.

De forma simples, o acúmulo de gordura corporal pode ocorrer por aumento da ingestão alimentar (alimentos hipercalóricos, grandes porções, aumento da fome, pouca saciedade, dieta rica em gordura, privação de sono, fatores psicológicos), diminuição do gasto energético (baixo gasto energético de repouso, pouca massa magra, estilo de vida sedentário, perda ponderal, deficiências hormonais, redução da atividade involuntária), maior capacidade de estocar gordura (aumento no número de adipócitos, lipogênese aumentada, maior atividade da lipoproteína lipase e efeitos hormonais) e oxidação deficiente das gorduras (hipersensibilidade à insulina, menor lipólise, maior atividade da lipoproteína lipase, dieta com excesso de carboidratos e produção elevada de glicose endógena).

A obesidade está associada a diabete melito tipo 2, doença cardiovascular, neoplasias (endométrio, esôfago, pâncreas, ovário, mama, colorretal, do sistema hematopoético), osteoartrose, doença hepática gordurosa não alcoólica, doenças respiratórias (principalmente a síndrome da apneia obstrutiva do sono), depressão e várias outras doenças. Dessa forma, o tratamento da obesidade, considerada uma doença crônica, é importante para reduzir a morbidade e a mortalidade.

As estratégias de tratamento da obesidade devem incluir medidas comportamentais, como dieta e exercício, mais bem avaliadas e prescritas por profissionais específicos. O tratamento farmacológico deve ser indicado a pessoas com obesidade ou sobrepeso na presença de comorbidade (p.ex., diabete melito tipo 2, doença cardiovascular, etc.). Sabe-se que a redução de 10% do peso corpóreo é muito benéfica no controle de perfis metabólicos e cardiovasculares, como hemoglobina glicada, perfil lipídico e pressão arterial (PA). Com o tratamento, espera-se atingir pelo menos 5% de perda de peso mantida.

O mecanismo de ação dos fármacos para obesidade são: redução da ingestão energética (p.ex., sibutramina), alteração do metabolismo de substâncias ou macronutrientes (p.ex., orlistate) e aumento do gasto energético (não disponível).

FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

Os fármacos simpatomiméticos são derivados da metanfetamina e são considerados medicamentos de segunda linha, sendo utilizados em pacientes não responsivos à sibutramina ou ao orlistate. O mecanismo de ação acontece no sistema nervoso central por aumento da transmissão de norepinefrina e dopamina, seja por aumento da liberação ou por bloqueio da receptação, resultando em redução do apetite (efeito anorexígeno).

A dietilpropiona é o agente mais antigo dentro dessa classe. Administrado via oral, tem elevada absorção e atinge a concentração máxima após 2 horas. O metabolismo de primeira passagem é elevado, e seus metabólitos são biologicamente ativos. A excreção é essencialmente renal, e a maior parte é eliminada em cerca de 48 horas. Os principais efeitos colaterais são: insônia, euforia, nervosismo, cefaleia, tremor, constipação intestinal, xerostomia, impotência, redução da libido e leve aumento da PA. Tem baixo risco de abuso e dependência, mas seu uso deve ser cauteloso em pacientes com histórico de abuso de drogas e álcool.

O mazindol apresenta menor potencial de abuso e dependência do que a dietilpropiona. Sua farmacocinética é similar, possuindo meia-vida maior e maior tempo para atingir a concentração máxima. Os efeitos colaterais são similares. É contraindicado em pacientes com glaucoma.

A fentermina é rapidamente absorvida e apresenta baixo metabolismo de primeira passagem. A perda de peso é significativa em algumas semanas, e seu uso depende da tolerabilidade de seus efeitos colaterais, similiares aos das outras drogas.

SIBUTRAMINA

A sibutramina é um antidepressivo que inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina nos sítios hipotalâmicos que regulam o consumo de alimento. Aumenta a saciedade, reduz níveis de triglicérides e VLDL, aumenta HDL e a termogênese. Efeitos colaterais: aumento da frequência cardíaca e da PA, xerostomia, constipação e insônia. A elevação da frequência cardíaca é um efeito importante que contraindica essa droga aos pacientes com presença de doença cardiovascular.

ORLISTATE

O orlistate apresenta similaridade estrutural aos triglicérides, ligando-se às lipases intestinais responsáveis

pela absorção dessas substâncias. O resultado final é um déficit calórico. Deve ser administrado durante ou até 1 hora após as refeições. Os principais efeitos colaterais são: esteatorreia, flatulência com perda oleosa, urgência para evacuar e incontinência fecal. Esses efeitos são muito reduzidos em dietas hipogordurosas. As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) devem ser suplementadas até 2 horas antes da alimentação ou após o uso do medicamento. Além da perda de peso, melhora a resistência insulínica e o perfil lipídico.

ANTIDIABÉTICOS

Dentro dos antidiabéticos, algumas drogas apresentam efeito positivo sobre a perda de peso: metformina e miméticos de GLP-1. Sulfonilureias, insulinas, tiazolidinedionas e glinidas apresentam efeito negativo sobre a perda de peso. Os inibidores da alfa-glicosidase e os inibidores da dipeptidil peptidase IV apresentam efeito neutro. Dessa forma, caso o paciente seja diabético e obeso (situação muito comum), é preferível utilizar metformina e miméticos de GLP-1 para auxiliar na perda de peso. O mecanismo de ação dessas drogas é explicitado no Capítulo 28 – "Antidiabéticos". Atualmente, os miméticos de GLP-1 (exenatida e liraglutida) são utilizados no tratamento da obesidade de forma *off-label*.

LORCASERINA

A lorcaserina é um agonista do receptor 5-HT2C, que é predominantemente expresso no hipotálamo, na região dos neurônios produtores de pró-opiomelanocortina (POMC). É rapidamente absorvida e tem meia-vida ao redor de 10 horas, sendo majoritariamente excretada na urina. Ao ativar seu receptor, estimula a liberação de alfa-MSH (melanocortina), que reduz o apetite por estimular o receptor de melanocortina 4 (MC4-R). Os principais efeitos colaterais são: cefaleia, tontura, náusea e fadiga.

ANTIDEPRESSIVOS E ANTICONVULSIVANTES

Os antidepressivos e os anticonvulsivantes não são aprovados pelo FDA no tratamento da obesidade, mas seu uso *off-label* existe. Os principais exemplos são: fluoxetina, bupropiona, topiramato e zonisamida.

A fluoxetina e a sertralina são inibidores seletivos de recaptação de serotonina que têm, como efeito colateral, a redução do apetite por ação nos receptores 5-HT1 e 5-HT2. Nos primeiros 6 meses, ocorre perda de peso ao se utilizar doses elevadas; porém, após 6 meses, essas drogas estão relacionadas a ganho de peso.

A bupropiona é um antidepressivo utilizado no tratamento do tabagismo. Seu efeito sobre o ganho de peso se dá por aumento da termogênese e menos por diminuição da ingestão calórica. Age na região dos neurônios POMC e aumenta os níveis de alfa-MSH, que é anorexígeno, mas também de beta-endorfinas, que fazem *feedback* negativo. A associação com naltrexona e zonisamida é possível combinação para a perda de peso.

O topiramato é um anticonvulsivante que age no receptor para GABA subtipo A e inibe a anidrase carbônica. Apresenta vários efeitos colaterais como parestesias, alterações do paladar, nefrolitíase, alterações cognitivas e glaucoma. O uso combinado com fentermina é uma associação promissora no tratamento da obesidade.

A zonisamida é um anticonvulsivante que inibe a anidrase carbônica. Seus efeitos colaterais são: tonturas, alterações cognitivas, sonolência, nefrolitíase e doenças hematológicas. O uso combinado com a bupropiona é promissor no tratamento da obesidade.

NALTREXONE

O naltrexone é um antagonista de receptor opioide. A droga não apresenta nenhum efeito sobre o ganho de peso, mas, se administrada conjuntamente com a bupropiona, reduz os níveis de beta-endorfinas e, dessa forma, reduz o *feedback* negativo sobre a produção de POMC. Ou seja, aumenta e sustenta o efeito da bupropiona.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2014; 28:665e684.
2. Bray GA, Ryan DH. Drug treatment of obesity. Psychiatr Clin N Am 2011; 34:871-80.
3. Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. Arq Bras Endocrinol Metab 2009; 53:2.

4. Eckel RH. Nonsurgical management of obesity in adults. N Engl J Med 2008; 358:1941-50.
5. Glandt M, Raz I. Present and future: pharmacologic treatment of obesity. Journal of Obesity 2011. Article ID 636181.
6. Mancini MC, et al. Tratado de obesidade. Itapevi: AC Farmacêutica, 2010.
7. Melmed S, et al. Williams textbook of endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
8. Rueda-Clausen CF, Padwal RS, Sharma AM. New pharmacological approaches for obesity management. Nat Rev Endocrinol 2013; 9:467-78.
9. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med. 346(8).

31

QUIMIOTERÁPICOS ANTI-INFECCIOSOS E ANTIBIÓTICOS

INTRODUÇÃO

A quimioterapia pode ser anti-infecciosa ou antitumoral. Neste capítulo, serão abordados apenas os fármacos com efeitos anti-infecciosos contra bactérias e micobactérias. Caso o fármaco seja um produto sintético – como sulfas, quinolonas e linezolida (oxazolidinonas) –, é classificado como quimioterápico. Caso o fármaco seja um produto natural, é classificado como antibiótico.

Os fármacos são classificados como anti-infecciosos pelo espectro de ação, pela estrutura química, pela ação ou por mecanismo de ação. Em relação ao espectro, pode ser de pequeno ou grande espectro; se pequeno, age apenas em Gram-positivos ou em Gram-negativos; se de grande, age tanto em Gram-positivos quanto em Gram-negativos (e outras bactérias). Em relação à ação, pode ser bacteriostático, ou seja, apenas impede a proliferação dos microrganismos ou então bactericida, ou seja, de fato destrói as bactérias. Em relação ao mecanismo de ação, pode ser inibidor da síntese de parede, da síntese proteica ou da síntese de ácidos nucleicos e alterar a integridade da membrana.

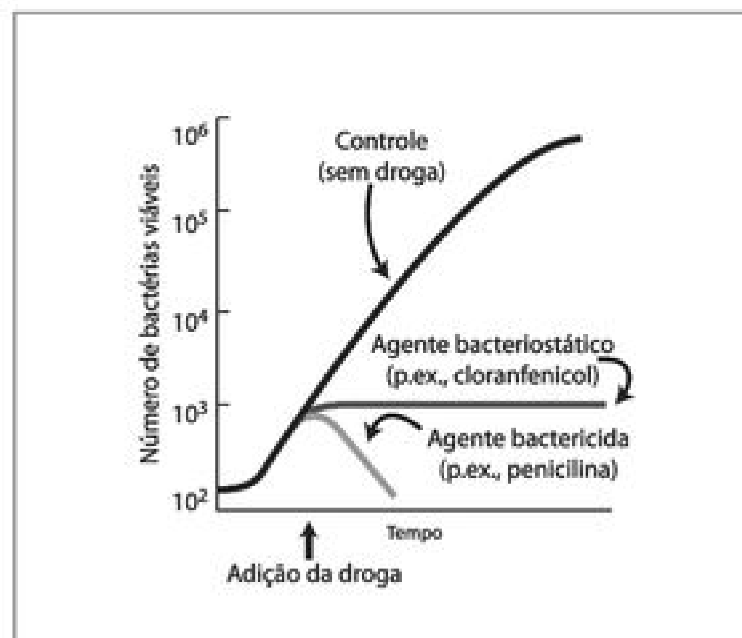


Figura 1. Efeito de drogas bactericidas e bacteriostáticas.
Fonte: Harvey, 2008.

As bactérias Gram-positivas apresentam uma espessa parede celular composta por várias camadas de peptidioglicano, enquanto as Gram-negativas apresentam uma fina camada de peptidioglicano, mais uma membrana externa e um espaço periplasmático. Isso é importante para entender a seletividade de certos fármacos.

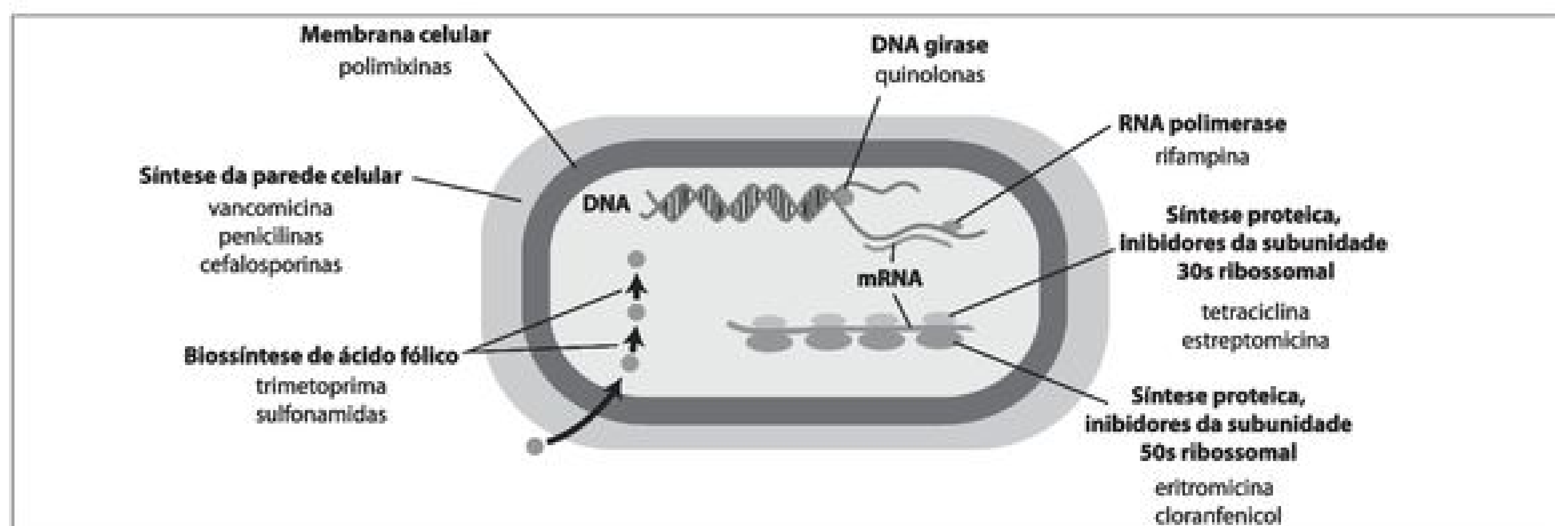


Figura 2. Local de ação dos fármacos anti-infecciosos.
Fonte: Alberts et al.

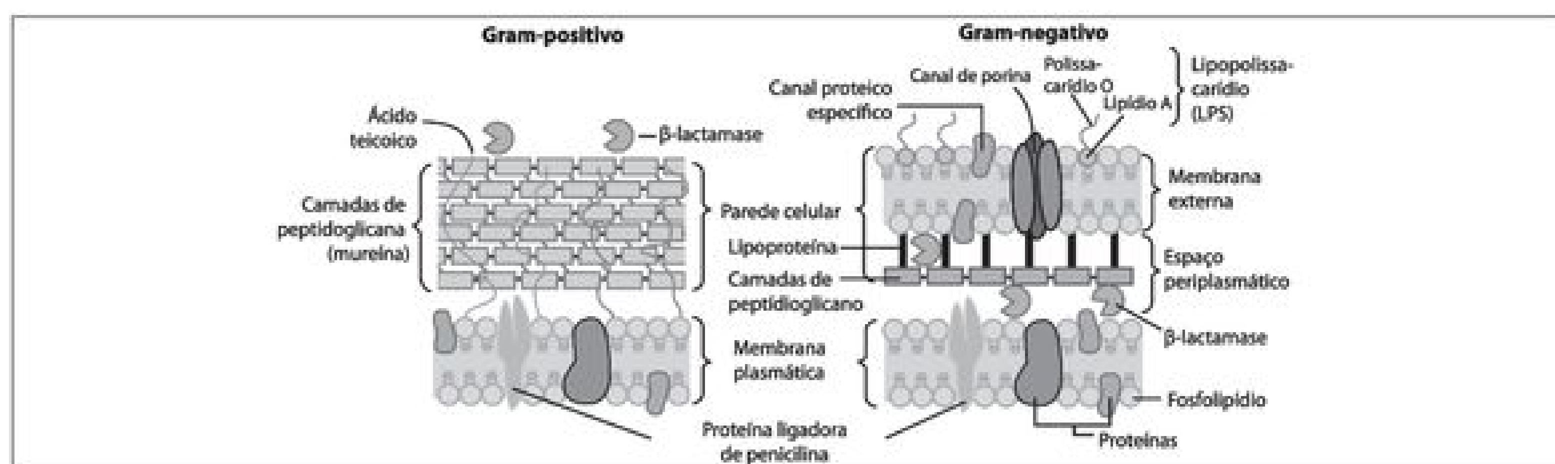


Figura 3. Estrutura da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.
Fonte: Goodman et al., 1996.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTEICA

Há várias drogas que inibem a síntese proteica, mas, aqui, são abordadas as seguintes: sulfonamidas, trimetoprima, macrolídeos, lincosamidas, aminoglicosídeos, tetraciclinas e cloranfenicol.

Sulfonamidas e trimetoprima

As sulfonamidas foram pioneiras na classe das drogas anti-infecciosas, introduzidas em 1935 e totalmente sintéticas, ou seja, são quimioterápicos. A primeira droga dessa classe foi o prontosil (*rubrum*), cuja fórmula estrutural é mostrada pela Figura 5. Estudos posteriores verificaram que apenas uma porção do prontosil era ativa: a sulfanilamida, que apresenta um anel benzênico com dois substituintes: uma amina e uma sulfonamida em posições *para*.

Há vários tiocompostos utilizados em clínica: sulfonamidas, sulfonas (anti-hanseníase), sulfetos e sulfóxidos (utilizados na forma de pomada para lesões dermatológicas). Em relação às sulfonamidas, há as sulfanilamídicas, que apresentam ação

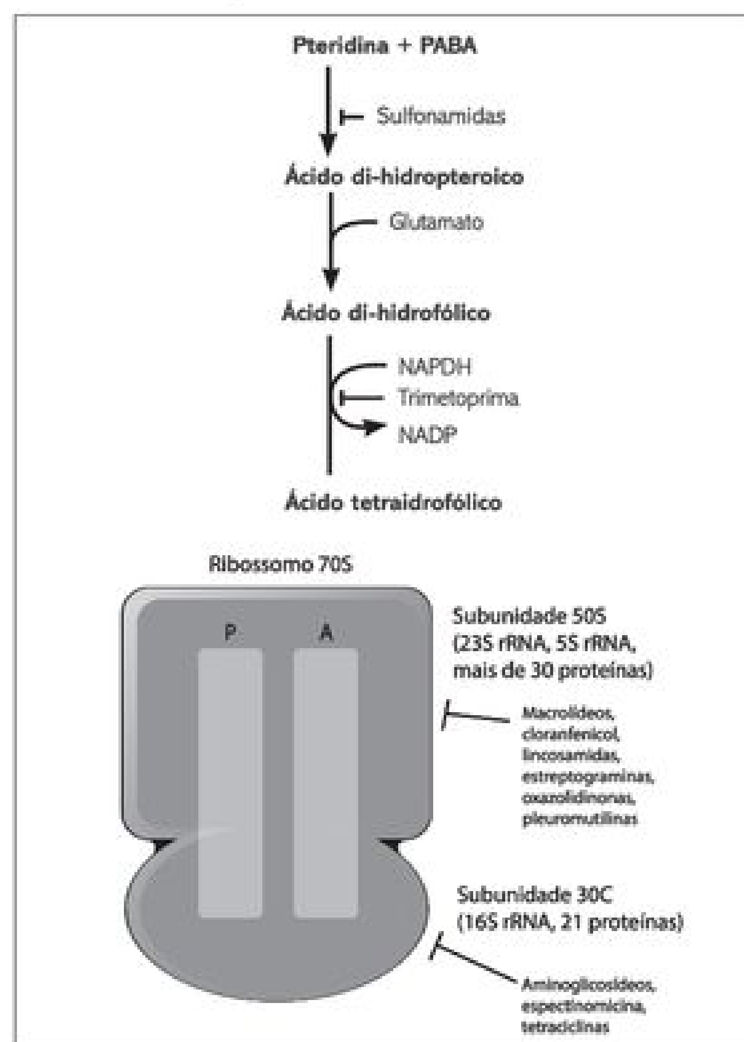


Figura 4. Fármacos que inibem a síntese proteica.
Fonte: Goodman et al., 1996, e Golan e Tashjian Jr., 2012.

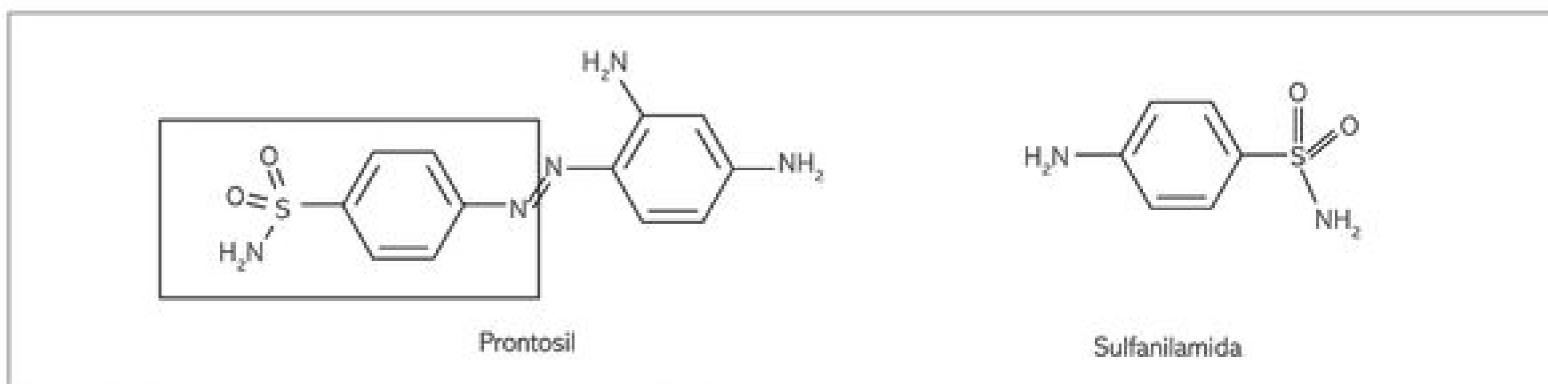


Figura 5. **Estrutura química do prontosil e da sulfanilamida.**

anti-infecciosa, e as não sulfanilamídicas, que apresentam diversas ações como diuréticos, inibidores de transporte de próton (probenecida) e hipoglicemiantes (tolbutamida).

Sulfonamidas sulfanilamídicas

A molécula base é a sulfanilamida. Com base nela, podem-se realizar substituições no nitrogênio 1 e/ou no nitrogênio 4. Os N1-derivados são: sulfadiazina e sulfametoxazol; os N4-derivados são utilizados na forma de pomada, mas foram abandonados em decorrência de alergias: prontosil; os N1,N4-derivados são a sulfatalidina (anti-infeccioso intestinal) e sulfassalazina (moléstia de Crohn). A diferença entre essas drogas, basicamente, está na farmacocinética.

Usos clínicos

As sulfonamidas sulfanilamídicas (sulfas) são utilizadas contra os organismos sintetizadores de ácido fólico. Ou seja, infecções por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, toxoplasmose, *Chlamydia trachomatis*, nocardia, etc. Contudo, em razão da grande resistência dos microrganismos às sulfas, elas são administradas em conjunto com trimetoprima, ou outras drogas são utilizadas.

Sulfanilamida — Sulfadiazina — Sulfametoxazol — Sulfisoxazol — Sulfacetamida — Ácido para-aminobenzoico

Classes de sulfonamidas

Classe	Sulfonamida	Tempo de meia-vida plasmático (horas)
Rapidamente absorvido e excretado	Sulfisoxazol	5 a 6
	Sulfametoxazol	11
	Sulfadiazina	10
Pouco absorvidos – ativo na luz intestinal	Sulfassalazina	–
Uso tópico	Sulfacetamida	–
	Sulfadiazina	–
Longa duração	Sulfadoxina	100 a 230

Figura 6. **Sulfonamidas sulfanilamídicas – estrutura e tempo de meia-vida.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

O trimetoprima é usado em conjunto com as sulfas, e o Bactrim® é a droga mais famosa que apresenta essa associação, com a inibição sequencial sendo seu mecanismo básico de ação.

Mecanismo de ação das sulfas e do trimetoprima

O ácido fólico é uma vitamina que participa de vários processos enzimáticos. As reações são essenciais para a biossíntese de DNA, RNA, aminoácidos (glicina, metionina e glutamato) e outros metabólitos essenciais. Essas bactérias sintetizam o ácido fólico a partir do ácido para-aminobenzoico (PABA).

Observando a estrutura das sulfas, constata-se que a estrutura química é muito semelhante à do PABA, de forma que elas competem pela enzima di-idropteroato sintase. Vale destacar que as sulfas só funcionam nos microrganismos sintetizadores de ácido fólico, ou seja, em nossas células elas não têm ação, pois obtemos essa vitamina da alimentação.

O trimetoprima apresenta estrutura semelhante à do ácido fólico, agindo como um competidor potente e seletivo da enzima di-hidrofolato redutase. A ação conjunta das sulfas e do trimetoprima causa uma inibição sequencial, ou seja, bloqueia duas etapas da síntese do ácido fólico, sendo muito mais efetivo do que usar apenas um composto em larga dose.

Via de administração

A administração das sulfas (e do trimetoprima) é oral (com exceção das formulações tópicas). Por serem ácidos, são altamente solúveis uma vez que são neutralizadas no intestino. A via endovenosa é contraindicada pela necessidade de neutralizar as sulfas, resultando em solução básica que causaria uma tromboflebite; assim como a via intramuscular, que ocasionaria uma necrose muscular.

Efeitos colaterais

O principal efeito colateral é o distúrbio do trato urinário ocasionado por precipitação da sulfa na urina, que é acida. Dessa forma, os pacientes em uso de sulfas devem ingerir bastante água e sucos ou, então, fazer uso de bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina. Os cálculos formados destroem os túbulos renais, ou seja, as sulfas são nefrotóxicas.

Outros efeitos: meta-hemoglobinemia (formação de hemoglobina superoxidada incapaz de liberar oxigênio aos tecidos), anemia hemolítica aguda; agranulocitose, anemia aplástica, reações de hipersensibilidade, e interações com outras drogas (principalmente aquelas ligadas a proteínas, pois as sulfas ficam ligadas a proteínas plasmáticas). Por passar a barreira placentária, deve-se ter cautela ao utilizar essa droga em gestantes. Além disso, em recém-nascidos,

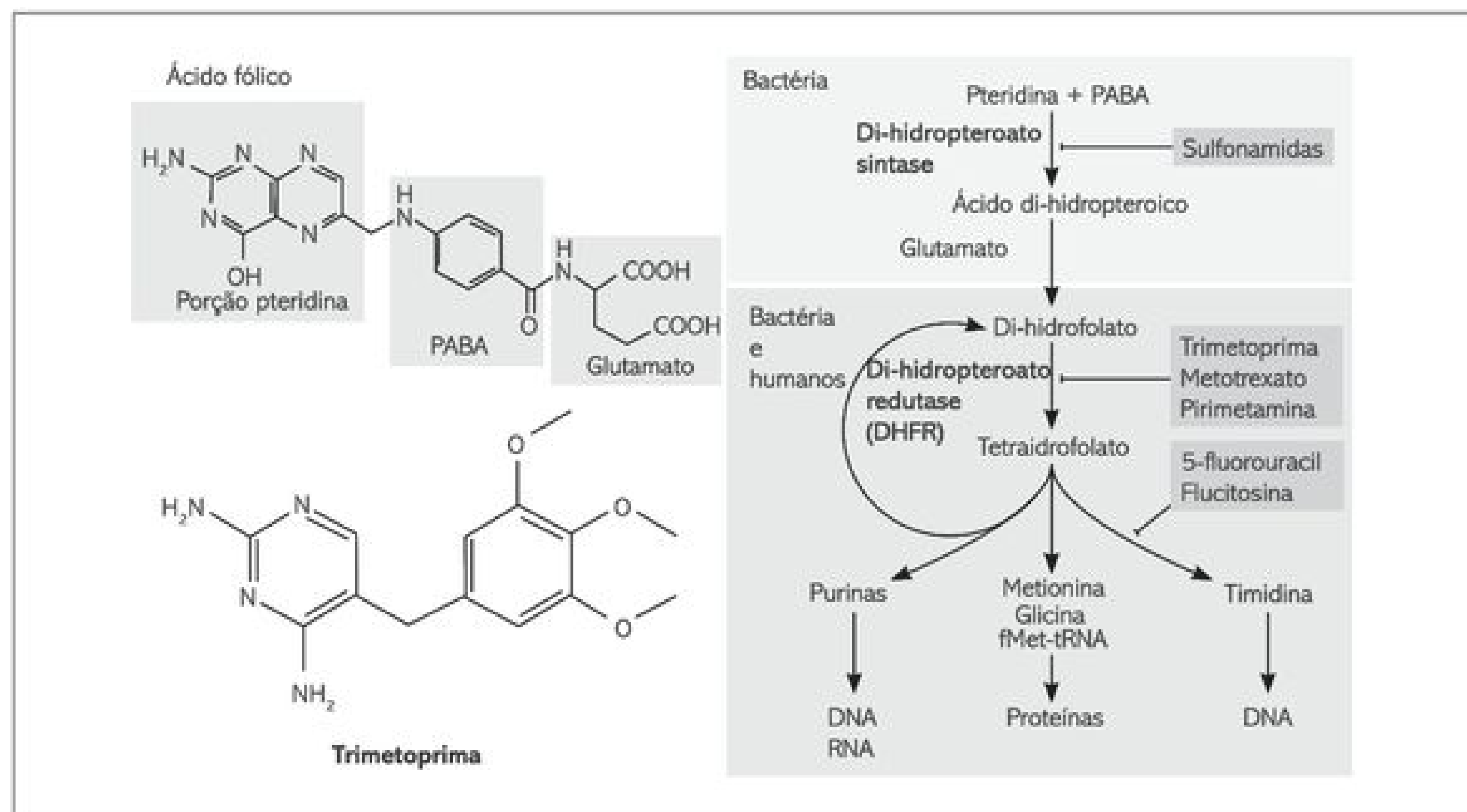


Figura 7. Mecanismo de ação das sulfas e da trimetoprima.

seu uso é contraindicado, por causar hiperbilirrubinemia e, consequentemente, *Kernicterus*.

Nota: a estreptomicina ainda é usada no tratamento de tuberculose, mas seu uso é extremamente regulado.

Oxazolidinonas (linezolida)

A linezolida (Zyvox®) é um quimioterápico ativo contra Gram-positivos (apresenta pequena ação contra Gram-negativos). Seu mecanismo de ação é inibir a síntese proteica por ligação ao sítio P da subunidade ribossomal 50S. Em razão de seu mecanismo de ação único, essa droga é útil para combater cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococci*, ou seja, infecções de pele e pulmonares. É importante lembrar que os ribossomos de eucariotos são 80S, sendo compostos por uma subunidade 40S e outra 60S.

Efeitos colaterais: mielossupressão, incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia; cefaleia, distúrbios gastrointestinais e outros. Apresenta interação medicamentosa com inibidores da MAO.

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos incluem as seguintes drogas: gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, canamicina, estreptomicina, paromomicina e neomicina. São utilizados para tratar infecções causadas por bactérias Gram-negativas. O mecanismo básico de ação é a inibição da síntese proteica. São bactericidas.

Os aminoglicosídeos são extremamente polares e, portanto, não são absorvidos pelo trato gastrointestinal. São excretados quase que totalmente pela filtração glomerular. Efeitos adversos: lesão reversível ou irreversível vestibular, coclear e renal. Ou seja, são ototóxicos (surdez) e nefrotóxicos. Há, ainda, um efeito sobre a junção neuromuscular, podendo causar apneia. Cerca de 30 g são suficientes para deixar os pacientes surdos.

Macrolídeos

Macrolídeos são antibióticos que contêm lactona em um grande anel (daí o nome). As principais drogas são: eritromicina, azitromicina e claritromicina. São agentes bacteriostáticos que inibem a síntese proteica por ligação reversível a subunidade 50S ribossomal. São eficazes contra bactérias Gram-positivas. A administração é por VO. Usos clínicos: infecções respiratórias, infecções de pele, infecções por *Chlamydia*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Mycobacterium* e *Helicobacter pylori*. Efeitos colaterais: hepatotoxicidade (hepatite colestática), epigastralgia, náusea, diarreia, vômitos, arritmia cardíaca, erupções cutâneas, etc. Interação com drogas metabolizadas pela CYP3A4 (carbamazepina, digoxina, teofilina, valproato, varfarina, etc.).

Lincosamidas (clindamicina)

A clindamicina é uma lincosamida, com estrutura similiar à das lincomicinas. Seu mecanismo de ação é a ligação à subunidade 50S ribossomal, impedindo a síntese proteica. O sítio de ação é próximo ao dos macrolídeos e do cloranfenicol. Administração é por VO. Usos clínicos: infecções da pele e tecidos moles (útil contra cocos Gram-positivos), infecções do trato respiratório (faringotonsilites estreptocócicas). Efeitos colaterais: diarreia (colite pseudomembranosa), erupções cutâneas e outros.

Cloranfenicol e tianfenicol

O cloranfenicol é um antibiótico introduzido na clínica em 1948, porém, por apresentar estrutura química simples, é facilmente sintetizado pela indústria química. Seu

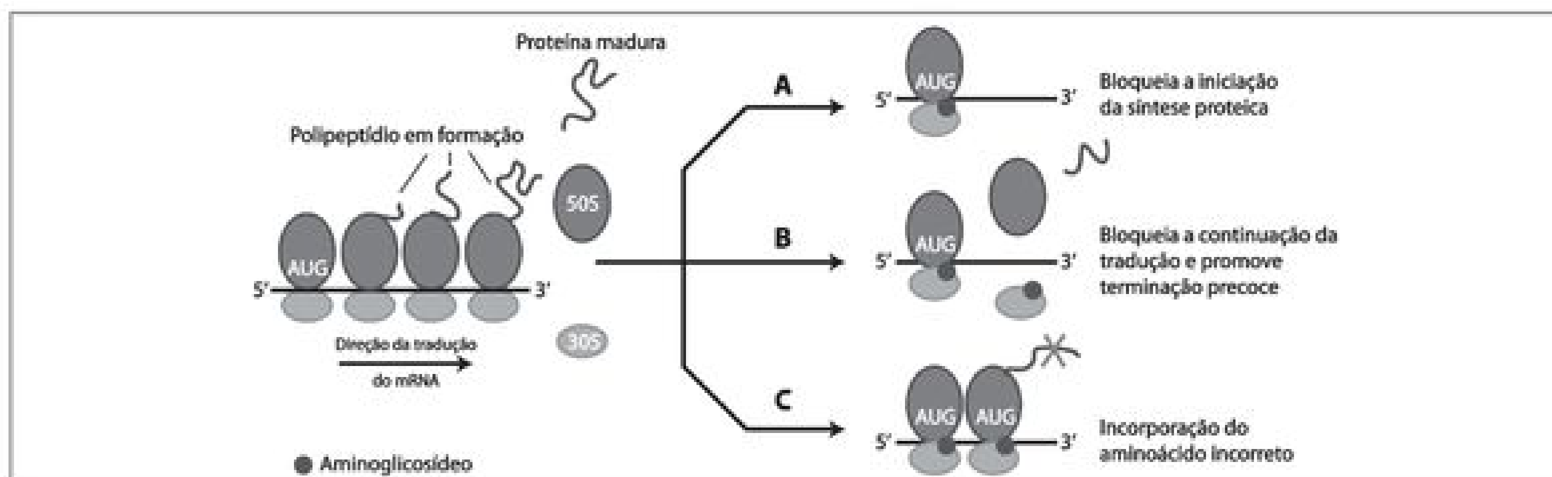


Figura 8. Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

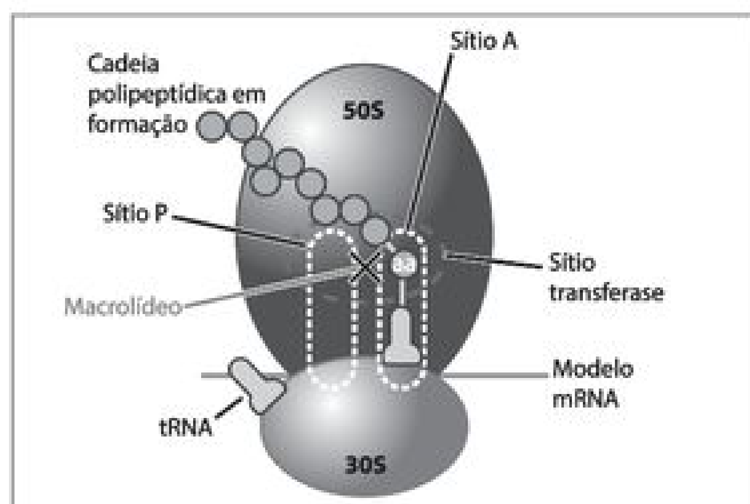


Figura 9. Mecanismo de ação dos macrolídeos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

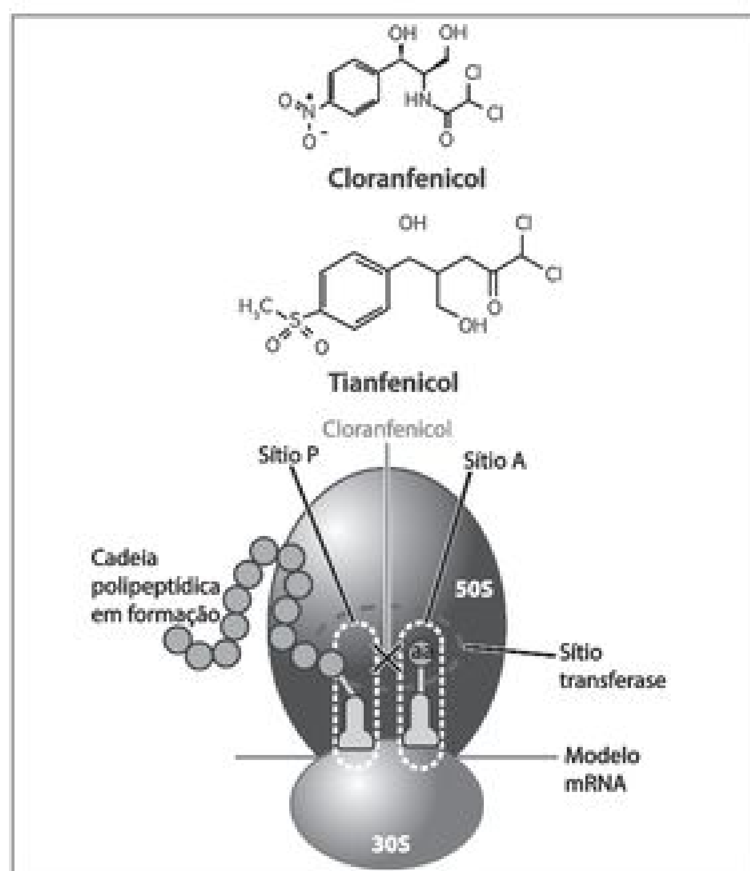


Figura 10. Mecanismo de ação dos anfenicóis.
Fonte: Goodman et al., 1996.

uso é reservado para infecções graves (p. ex., meningite e infecção por rickéttsia), que ameaçam a vida, pois seus efeitos colaterais são extremamente graves: discrasias sanguíneas. Seu mecanismo de ação é feito pela ligação reversível à subunidade 50S ribossomal. Infelizmente, inibe também a subunidade 70S ribossomal das mitocôndrias. A administração é por VO ou EV. Os efeitos adversos são decorrentes da inibição da síntese proteica humana, além de reações de hipersensibilidade e hepatotoxicidade. Há alguns casos de anemia aplástica causada pelo uso de cloranfenicol, que geralmente resulta em morte. Dessa forma, o tianfenicol (Glitisol®) surgiu como alternativa, pois não possui o grupo paranitroso, possivelmente responsável pela anemia aplástica.

Tetraciclinas

As tetraciclinas são antibióticos que apresentam atividade contra rickéttsia, bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, além de *Chlamydia*, ou seja, têm amplo espectro. São agentes bacteriostáticos. A fórmula base é mostrada na Figura 11. O mecanismo de ação é a inibição da síntese proteica por ligação a subunidade 30S ribossomal. A administração é por VO, porém a pessoa deve estar em jejum e tomar a droga com água, pois outros alimentos e substâncias alteram muito a biodisponibilidade. Outra forma de administração é a EV. São utilizadas para infecções pulmonares, da pele e do trato gastrointestinal e DST. Os principais efeitos adversos são: distúrbios gastrointestinais, fototoxicidade (irritação da pele exposta à luz), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e alterações ósseas e dentárias – descoloração permanente do dente –, ligação a células germinativas de osteoblastos e odontoblastos (não utilizar em mulheres gestantes ou crianças até o dente siso nascer). O principal exemplo é a doxiciclina (vibramicina).

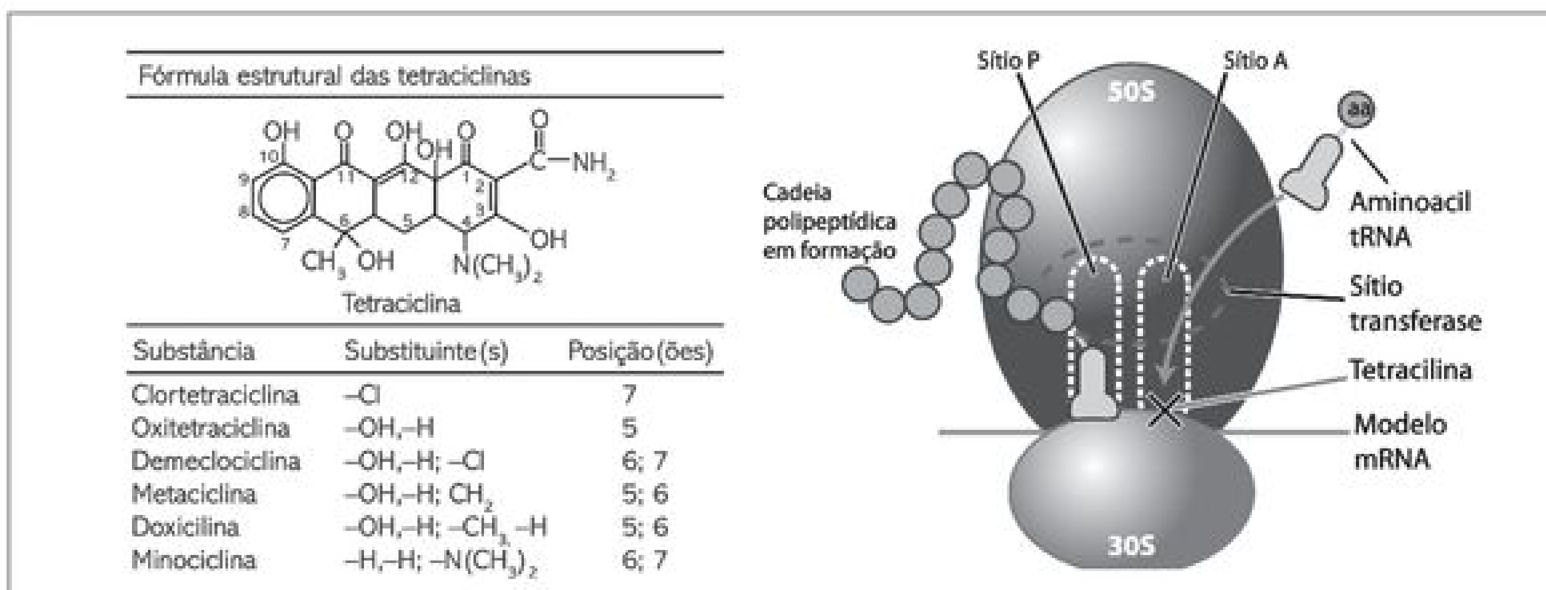
INIBIÇÃO DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR

Os fármacos que inibem a síntese da parede celular são: beta-lactâmicos – penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactâmicos –, glicopeptídeos – vancomina e teicoplanina – e bacitracina. Haverá menção também aos inibidores de beta-lactamases, enzimas responsáveis pela maior parte da resistência a esses antibióticos.
O mecanismo de ação dos beta-lactâmicos ainda não está bem esclarecido. Só se sabe que impedem a síntese da parede celular.

Penicilinas

As penicilinas são antibióticos muito bons, mas com algumas limitações na época em que foram descobertas: não são ativas por VO; possuem tempo de meia-vida curto (isto é, injeção intramuscular a cada 3 horas); são *Staphylococci* resistentes; abrangem pequeno espectro (eficazes apenas contra Gram-positivas); são muito pouco tóxicas, mas podem causar choque anafilático; não passam para o SNC (isto é, não tratavam neurossífilis). Atualmente, com o avanço da síntese orgânica, só resta o problema da alergia e da não passagem ao SNC.

A estrutura química das penicilinas é definida: amida, lactama, ácido carboxílico. Em meio ácido, rompe-se o anel beta-lactâmico (por isso penicilinas são inativas



Substância	Substituinte(s)	Posição(ões)
Clortetraciclina	–Cl	7
Oxitetraciclina	–OH,–H	5
Demeclociclina	–OH,–H; –Cl	6; 7
Metaciclina	–OH,–H; CH_2	5; 6
Doxicilina	–OH,–H; –CH_3, –H	5; 6
Minociclina	–H,–H; –$N(CH_3)_2$	6; 7

Figura 11. Mecanismo de ação das tetraciclinas.
Fonte: Goodman et al., 1996.

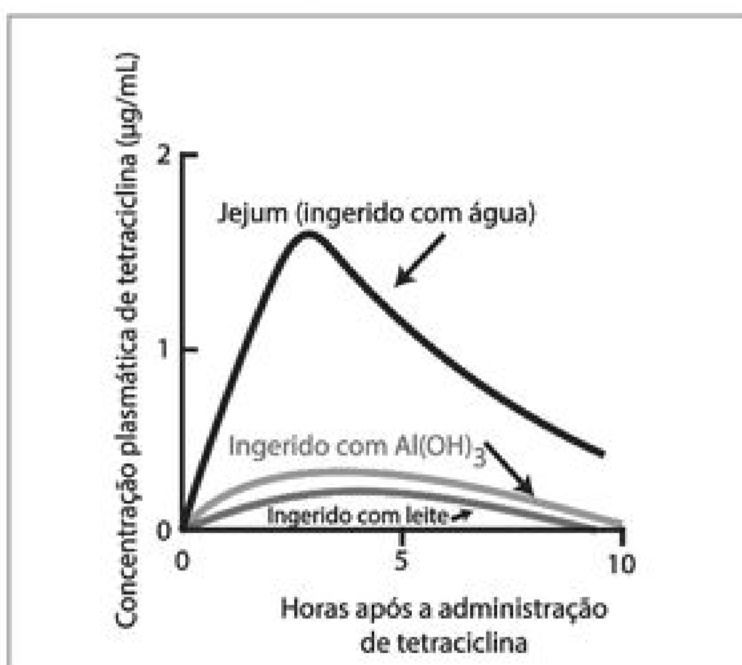


Figura 12. Efeito da dieta na absorção de tetraciclinas.
Fonte: Harvey, 2008.

por VO, pois, ao passarem pelo estômago, sofrem hidrólise). Além disso, a enzima beta-lactamase rompe esse mesmo anel, originando o ácido peniciloico, que não é ativo como antibiótico. Dessa forma, organismos que apresentam essa enzima têm resistência contra penicilinas. Outra enzima importante é a amidase, que rompe a ligação amídica originando o ácido 6-aminopenicilâmico, que não é ativo como antibiótico.

Dependendo do substituinte R, as propriedades farmacológicas da penicilina são alteradas. A penicilina G (benzilpenicilina) apresenta como substituinte o grupo benzila. Se R for um grupo Ph-O-CH_2–, haverá uma penicilina V, que pode ser administrada por VO. Penicilinas de destaque: amoxicilina, aminobenzilpenicilina (sensível a Gram-negativas), ampicilina,

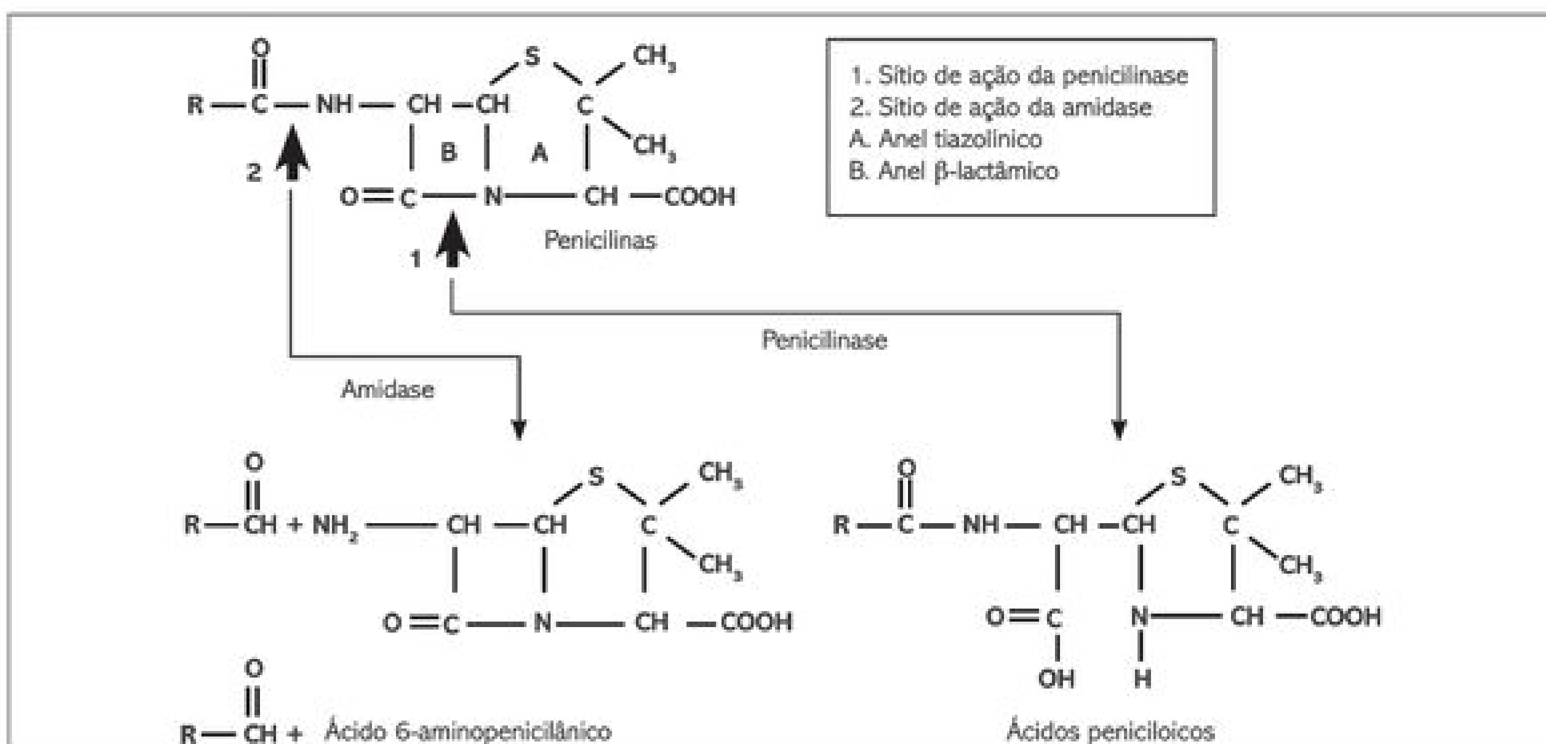
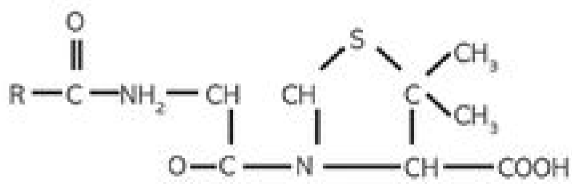


Figura 13. Metabolização das penicilinas pela amidase e penicilinase.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tabela 1. Estrutura química e principais propriedades de várias penicilinas



Penicilinas são derivados do ácido 6-aminopenicilânico

R	Nome	Absorção após administração oral	Resistência à penicilinase	Espectro antimicrobiano
C_6H_5—CH_3—	Penicilina G	Variável (precária)	Não	***Streptococcus* spp, *Enterococcus*, *Listeria*, *Neisseria meningitidis*, muitos anaeróbios (mas não *Bacteroides fragilis*), espiroquetas, *Actinomyces*, *Erysipelothrix* spp, *Pasteurella multocida***
C_6H_5—OCH_3—	Penicilina V	Boa	Não	
OCH_3, OCH_3	Meticilina	Precária (não administrada por via oral)	Sim	
R_1, R_2, C—C, N, O, C, CH_3	Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina	Boa	Sim	**Indicadas apenas para cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis* não resistentes à meticilina. Quando comparadas com outras penicilinas, as resistentes à penicilinase carecem de atividade contra *Listeria monocytogenes* e contra *Enterococcus* spp**
OC_2H_5	Nacficilina	Variável	Sim	
	Ampicilina	Boa	Não	
R_1—C_6H_4—CH—, NH_3	Amoxicilina	Excelente		**Amplia o espectro da penicilina para incluir cepas sensíveis de *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae* e *Helicobacter pylori* Superior à ampicilina no tratamento de infecções causadas por *Listeria monocytogenes* e por enterococos sensíveis. A amoxicilina é o mais ativo de todos os β-lactâmicos orais contra *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina**

(continua)

Tabela 1. Estrutura química e principais propriedades de várias penicilinas (continuação)

CH– COOH$_3$	Carbenicilina Indanil carbenicilina	Precária (não administrado por via oral) Boa	Não	
		Menos ativa do que a ampicilina contra *Streptococcus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* e *Listeria monocytogenes*. A atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* é inferior à da mezlocilina e da piperacilina		
CH– COOH S	Ticarcilina	Precária (não administrada por via oral)	Não	
CH– NHCO N O N SO_2CH_3	Mezlocilina	Precária (não administrada por via oral)	Não	
CH– NHCO N O N SO_3CH_3	Piperacilina	Precária (não administrada por via oral)	Não	
		Amplia o espectro da ampicilina para incluir *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*		

Fonte: Goodman et al., 1996.

carbenicilina, etc. A Tabela 1 descreve os vários tipos de penicilina e suas propriedades.

Como a penicilina é um ácido, os transportadores de ácido do rim (OAT) secretavam ativamente a penicilina para a urina. O transportador é o mesmo envolvido no transporte de urato. Dessa forma, a probenecida, uma sulfonamida não sulfanilamídica, é utilizada para aumentar o tempo de meia-vida da penicilina, pois inibe esses transportadores.

Outra forma importante de aumentar o tempo de meia-vida da penicilina é a associação com procaína e benzatina. Atualmente, a neurossífilis é tratada com penicilina + probenecida (14 injeções) ou então penicilina G cristalina endovenosa por 10 dias.

Probenecida

A probenecida é uma sulfanamida não sulfanilamídica utilizada para tratamento crônico de gota. É utilizada para prevenir crises relacionadas à gota (Ver Figura 8 no Capítulo 41 - "Anti-inflamatórios"). Age no rim aumentando a excreção de urato (ácido úrico). É também utilizada para aumentar a meia-vida de penicilinas, por meio do mesmo mecanismo.

Acredita-se, ainda, que esses transportadores estejam presentes no SNC e promoveriam a expulsão da penicilina do liquor, tornando-a ineficaz para o tratamento de neurossífilis. Dessa forma, uma das maneiras de se aumentar a meia-vida e a eficácia da penicilina é a utilização conjunta com probenecida.

Procaína

A procaína é um anestésico local utilizado em conjunto com penicilinas não para tirar a dor intensa da injeção, mas, sim, para aumentar a meia-vida. Essa associação forma um complexo estável que promove liberação lenta da penicilina, ao redor de 24 horas.

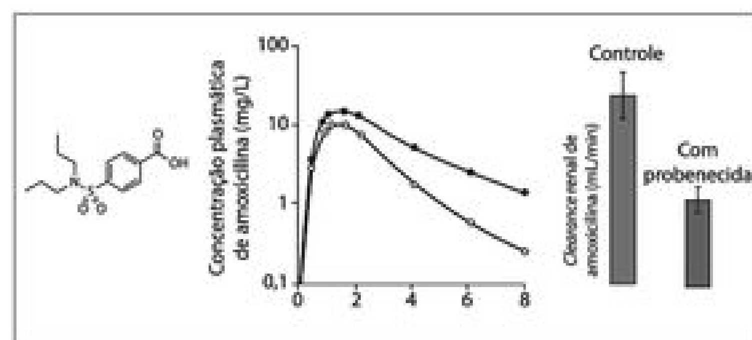


Figura 14. **Efeito de probenecida em reduzir a excreção de penicilinas.**
Fonte: Rowland e Tozer.

Benzatina

A benzatina é uma base que se associa com a penicilina fazendo com que ela seja liberada muito lentamente de forma que a meia-vida fique ao redor de 21 a 30 dias.

Cefalosporinas

As cefalosporinas, inicialmente, apresentavam espectro pequeno contra Gram-positivas. Contudo, conforme o avanço da síntese orgânica, ao longo das várias gerações, apresentam também atividade contra Gram-negativas. Quanto maior a geração, maior a atividade contra Gram-negativas. A fórmula base é dada a seguir; conforme alteração nos substituintes R^1 e R^2, têm-se os vários tipos de cefalosporinas. A Tabela 2 traz um resumo das cefalosporinas e de suas gerações. É importante saber que são mais nefrotóxicas do que as penicilinas.

Monobactâmicos (aztreonam)

O aztreonam é uma beta-lactama monocíclica. Sua ação é similar a dos aminoglicosídeos, sendo eficaz apenas contra bactérias Gram-negativas.

Carbapenems

Carbapenems são beta-lactamas que contêm o anel lactâmico fundido a um anel de cinco membros. Têm amplo espectro. O principal exemplo é o imipenem (outros: meropenem, ertapenem e doriperem). Seu uso é restrito para infecções hospitalares. São estáveis à maioria das beta-lactamases, mas pouco eficientes contra cepas que apresentam carbapenemases.

Inibidores de beta-lactamase

A enzima beta-lactamase é capaz de destruir o anel beta-lactâmico originando compostos inativos. Dessa forma, drogas capazes de inibir essa enzima aumentam a eficácia dos antibióticos. Importante: essas drogas sozinhas não são antibióticos. Exemplos: ácido clavulânico (clavulanato), sulbactam e tazobactam.

Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico tricíclico. Tem ação contra bactérias Gram-positivas. O mecanismo de ação é inibir a síntese da parede celular

Tabela 2. Gerações de cefalosporinas (exemplos)

Exemplos	Espectro de ação
Primeira geração	
Cefazolina	*Streptococci*; *Staphylococcus aureus*
Cefalexina/cefalotina	
Cefadroxila	
Segunda geração	
Cefuroxima (EV)	*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Não é tão ativo
Acetilcefuroxima (VO)	contra bactérias Gram-positivas quanto as cefalosporinas de primeira geração
Cefoxitina	Atividade inferior contra *S. aureus* em comparação com a cefuroxima, porém com maior atividade
Cefaclor	contra *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides* spp
Terceira geração	
Cefotaxima	*Enterobacteriaceae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia*; *Neisseria gonorrhoeae*; eficaz contra
Ceftriaxona	*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*. Eficaz contra *Bacteroides* spp
Ceftazidima	Ativo contra pseudomona
Quarta geração	
Cefepima	Comparável aos agentes de terceira geração, mas mais resistentes contra β-lactamase

Fonte: adaptada de Goodman et al., 1996.

como mostra a Figura 16. Os principais efeitos adversos são: febre, tromboflebite e rubor (síndrome do homem vermelho). Atualmente, seu uso é restrito ao hospital.

INIBIÇÃO DA TRANSCRIÇÃO DE DNA

Os fármacos que inibem a transcrição de DNA são as quinolonas.

Quinolonas

As quinolonas são quimioterápicos derivados do ácido nalidríxico. A principal droga dessa classe é a ciprofloxacina (Cypro®).

Esses agentes apresentam amplo espectro de ação. O mecanismo de ação é a inibição da DNA girase (Gram-negativas) bacteriana e da topoisomerase IV (Gram-positivas). A enzima DNA girase é responsável por criar os *supercoils*, como mostra a Figura 17. Ou seja, a inibição dessas enzimas inibe a síntese de ácidos nucleicos.

A via de administração é oral, apresentando volume de distribuição elevado, ou seja, atinge vários tecidos. A maior parte das quinolonas é excretada

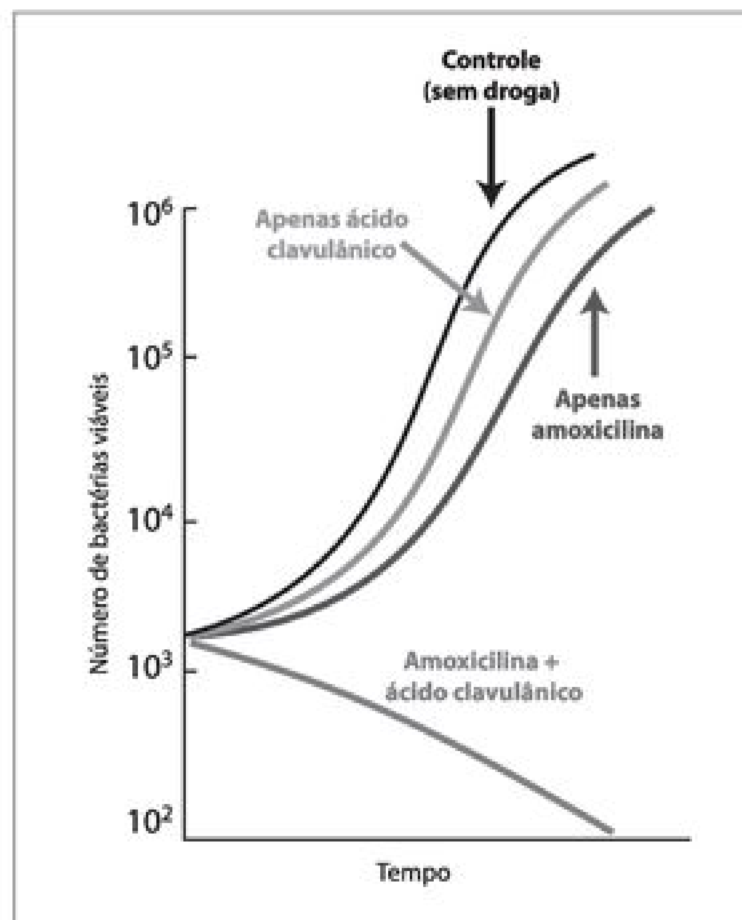


Figura 15. Efeito dos inibidores de beta-lactamase.
Fonte: Harvey, 2008.

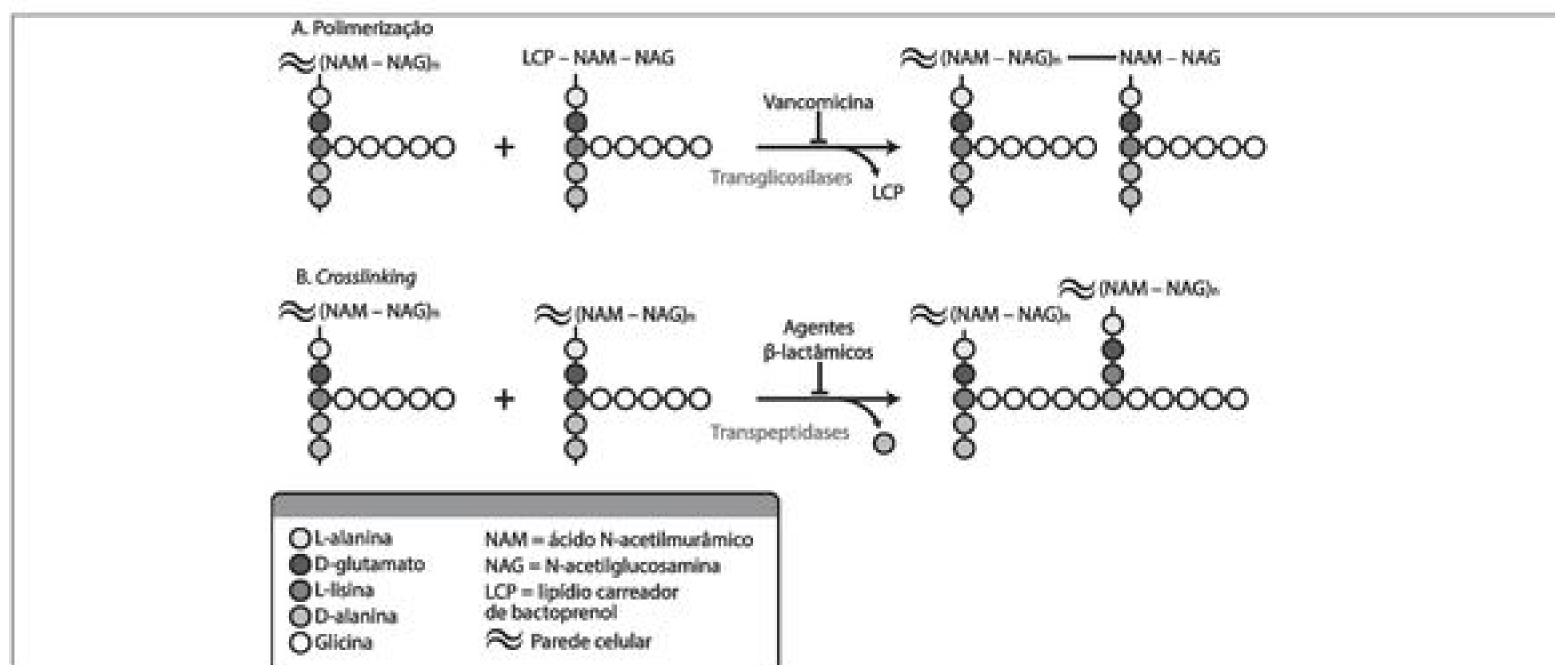


Figura 16. Mecanismo de ação da vancomicina e beta-lactâmicos.
Fonte: Goodman et al., 1996.



Figura 17. Ação de DNA girase – formação das *supercoils*.
Fonte: Goodman et al., 1996.

pelo rim, sendo que a dose deve ser ajustada em pacientes com doença renal.

Usos clínicos: infecções urinárias, prostatites, DST (com exceção da sífilis), infecções do trato gastrointestinal e respiratórias. Outros usos de destaque são contra o antraz (carbúnculo) e tularemia.

Efeitos adversos: em geral, são bem toleradas, mas podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreias e dor abdominal.

DISRUPÇÃO DA MEMBRANA (POLIMIXINAS)

As polimixinas são antibióticos produzidos pelo *Bacillus polymyxa*. Há várias substâncias dentro dessa classe, das quais se deve destacar a colistina (polimixina E). O espectro de ação é pequeno: bactérias Gram-negativas, incluindo *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Shigella* e outras. De forma simples, são detergentes catiônicos que interagem fortemente com os fosfolipídios, destruindo a estrutura das membranas das células.

São utilizadas de forma tópica e sistêmica (oral), mesmo que a absorção VO seja baixa. São nefrotóxicas e podem causar efeitos neurológicos, como parestesias, fraqueza e apneia (ação na junção neuromuscular).

TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS ANAERÓBIAS

As drogas clindamicina, cloranfenicol, penicilinas (ampicilina) apresentam efeito contra bactérias anaeróbias, mas seus mecanismos de ação já foram discutidos neste capítulo. Dessa forma, resta falar do metronidazol.

Metronidazol

O metronidazol era usado contra *Trichomonas*, em infecções vaginais (vulvovaginites). Embora, inicialmente, fosse obtido com base em fungos, ele é facilmente sintetizado por químicos. O metronidazol é bastante comum entre as mulheres para tratamento de corrimento (Flagyl®). No entanto, descobriu-se atividade contra bactérias anaeróbias e, desde então, tem sido utilizado

para tratamento de infecções por bactérias anaeróbias. Trata-se de uma pró-droga, necessitando de ativação do grupo nitro para ser ativa. O mecanismo de ação está relacionado ao metabolismo do ferro. As vias de administração são várias: oral, endovenosa, tópica ou intravaginal. Os efeitos colaterais são: náusea, distúrbios gastrointestinais e gosto metálico.

Importante: o metronidazol apresenta atividade dissulfiram-*like* (Figura 18), ou seja, inibe a aldeído desidrogenase. Essa enzima é responsável pelo metabolismo do aldeído acético a ácido acético. Tendo essa etapa inibida, acumula-se acetaldeído e há vários efeitos colaterais: hipotensão, náusea, vômitos, etc. Dessa forma, não se deve utilizar metronidazol e ingerir álcool.

TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR MICOBACTÉRIAS

As micobactérias apresentam certas particularidades das demais bactérias: parede celular lipídica composta por mais de 60% de ácido micólico; diversas bombas de efluxo na membrana celular e propensão a esconderem-se no interior das células dos hospedeiros. Em geral, são separadas em dois grupos: de crescimento lento e rápido (colônias visíveis em 7 dias) no ágar. As mais difíceis de tratar são as de crescimento lento. Há duas micobactérias que merecem destaque: *Mycobacterium tuberculosis* (causadora da tuberculose) e *Mycobacterium leprae* (causadora da hanseníase). Deve-se destacar também que as causas dessas doenças não decorrem apenas do agente etiológico, mas também de diversos outros fatores, como predisposições imunológicas.

Rifamicinas

As rifamicinas incluem: rifampina (ou rifampicina), rifapentina e rifabutina. O mecanismo de ação se dá pela ligação da droga à RNA polimerase, formando um complexo estável que suprime a síntese de RNA. Dessa forma, inibe o crescimento bacteriano. A administração é por VO.

Pirazinamida

A pirazinamida é uma molécula sintética análoga à nicotinamida. O mecanismo de ação só ocorre em ambientes ácidos, levando à morte das bactérias por três possíveis mecanismos ainda não bem esclarecidos.

Isoniazida

A isoniazida entra no bacilo por difusão passiva e deve ser ativada pela KatG para ser tóxica. Promove a inibição da síntese de ácido micólico e a inibição da síntese de ácidos nucleicos. Há grande interação medicamentosa.

Etambutol

O etambutol inibe a arabinosil transferase III e, assim, age na formação da parede celular das micobactérias.

Cicloserina

A cicloserina é um antibiótico de amplo espectro com estrutura similar à d-alanina, ou seja, inibe a enzima alanina racemase que resulta na parada da incorporação de d-alanina para a parede celular bacteriana. Os principais efeitos colaterais são neuropsiquiátricos: cefaleia, sonolência, psicoses e ideação suicida. Dessa forma, não se deve ingerir álcool etílico caso cicloserina esteja sendo administrada, em virtude da potencialização dos efeitos neuropsiquiátricos.

Dapsona

A dapsona é um análogo PABA inibidor competitivo da enzima di-hidropteroato sintase.

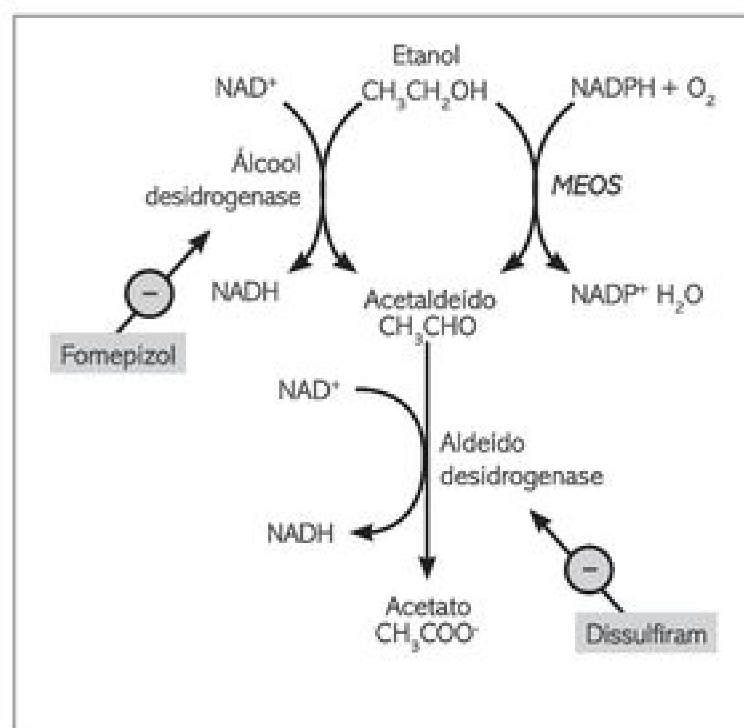


Figura 18. Metabolismo do álcool e ação do dissulfiram.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos populacionais estimados para drogas antimicobacterianas em pacientes adultos

	Parâmetro estimado		
	$k_2(h^{-1})$	*Clearance* sistêmico (L/h)	Volume de distribuição
Drogas de primeira linha			
Rifampina	1,15	19	53
Rifapentina	0,6	2,03	37,8
Rifabutina	0,2	61	231/1.050[a]
Pirazinamida	3,56	3.4	29,2
Isoniazida	2,3	22.1	35,2
Etambutol	0,7	1.3[b]	6,0[b]
Clofazimina	0,7	0,6/76,7	1.470
Dapsona	1,04	1,83	69,6
Drogas de segunda linha			
Etionamida	0,25	1,9[b]	3,2[b]
Ácido para-aminossalicílico	0,4	0,3[b]	0,9[b]
Cicloserina	1,9	0,04[b]	0,5[b]

a: volume do compartimento central/volume do compartimento periférico; b: expresso por quilograma de peso corpóreo.
Fonte: Goodman et al., 1996.[5]

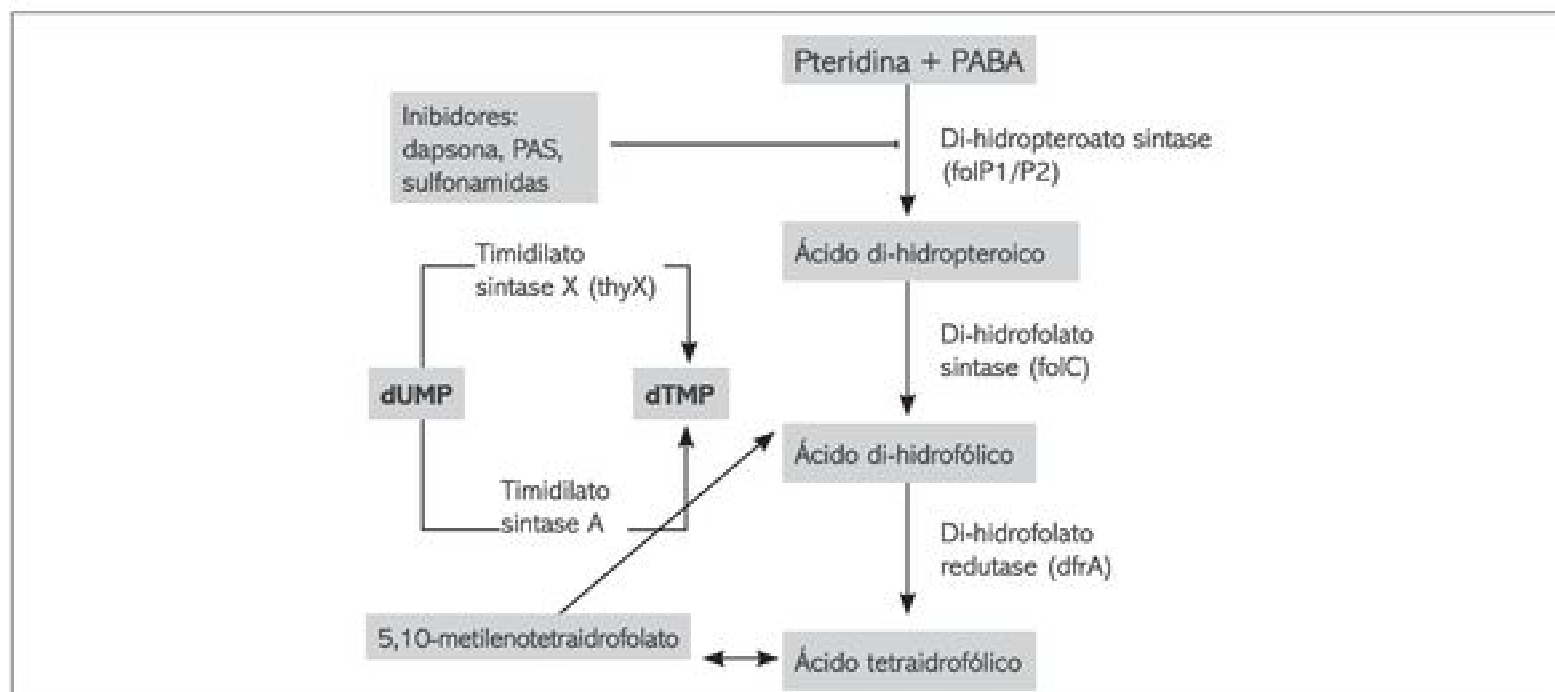


Figura 19. Mecanismo de ação da dapsona e ácido para-aminossalicílico.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Ácido para-aminossalicílico (PAS)

O PAS foi o primeiro tratamento efetivo para TB. Seu mecanismo de ação é similar ao das sulfonamidas sulfanilamídicas, ou seja, está envolvido na biossíntese de ácido fólico.

Etionamida

A etionamida é metabolizada por enzimas micobacterianas e, assim, inibe o crescimento dessas bactérias por inibir a atividade do produto gênico inhA resultando na inibição da síntese de ácido micólico.

Outros

Além dos supracitados, há vários fármacos já estudados que são utilizados no tratamento de infecções por micobactérias: fluoroquinolonas, aminoglicosídeos (com destaque à estreptomicina) e macrolídeos. Há, ainda, outras drogas: clofazimina, PA-824, TMC-207, capreomicina, etc.

PNEUMOTÓRAX

Febre, hemoptise, dispneia e suores noturnos.
A vida inteira que podia ter sido e que não foi
Tosse, tosse, tosse.
Mandou chamar o médico:
– Diga trinta e três.
– Trinta e três... trinta e três... trinta e três...
– Respire.

....

– O senhor tem uma escavação no pulmão esquerdo e o pulmão direito infiltrado.
– Então, doutor, não é possível tentar o pneumotórax?
– Não. A única coisa a fazer é tocar um tango argentino.

Manuel Bandeira

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Há vários mecanismos de resistência a antibióticos. Os principais são: bomba de efluxo, mutação da enzima-alvo, síntese de substâncias que inibam antibióticos. É interessante observar que a resistência a certos antibióticos pode ser passada entre cepas através do DNA plasmidial. A importância disso é a formação de cepas multirresistentes.

Em micobactérias, há outras formas mais específicas de resistências aos antibióticos, conforme mostra a Figura 21.

PONTOS DE IMPORTÂNCIA

1. Deve-se utilizar antibiótico em terapia preventiva?
   De maneira geral, não se deve fazer antibiótico em terapia preventiva. Casos especiais: febre reumática, esplenectomia (até 1 ano após procedimento) e outros.
2. É recomendável associar antibióticos?
   De maneira geral, não. Casos especiais: resistência a antibioticoterapia isolada. A maneira correta é fazer o antibiograma e utilizar a droga adequada.

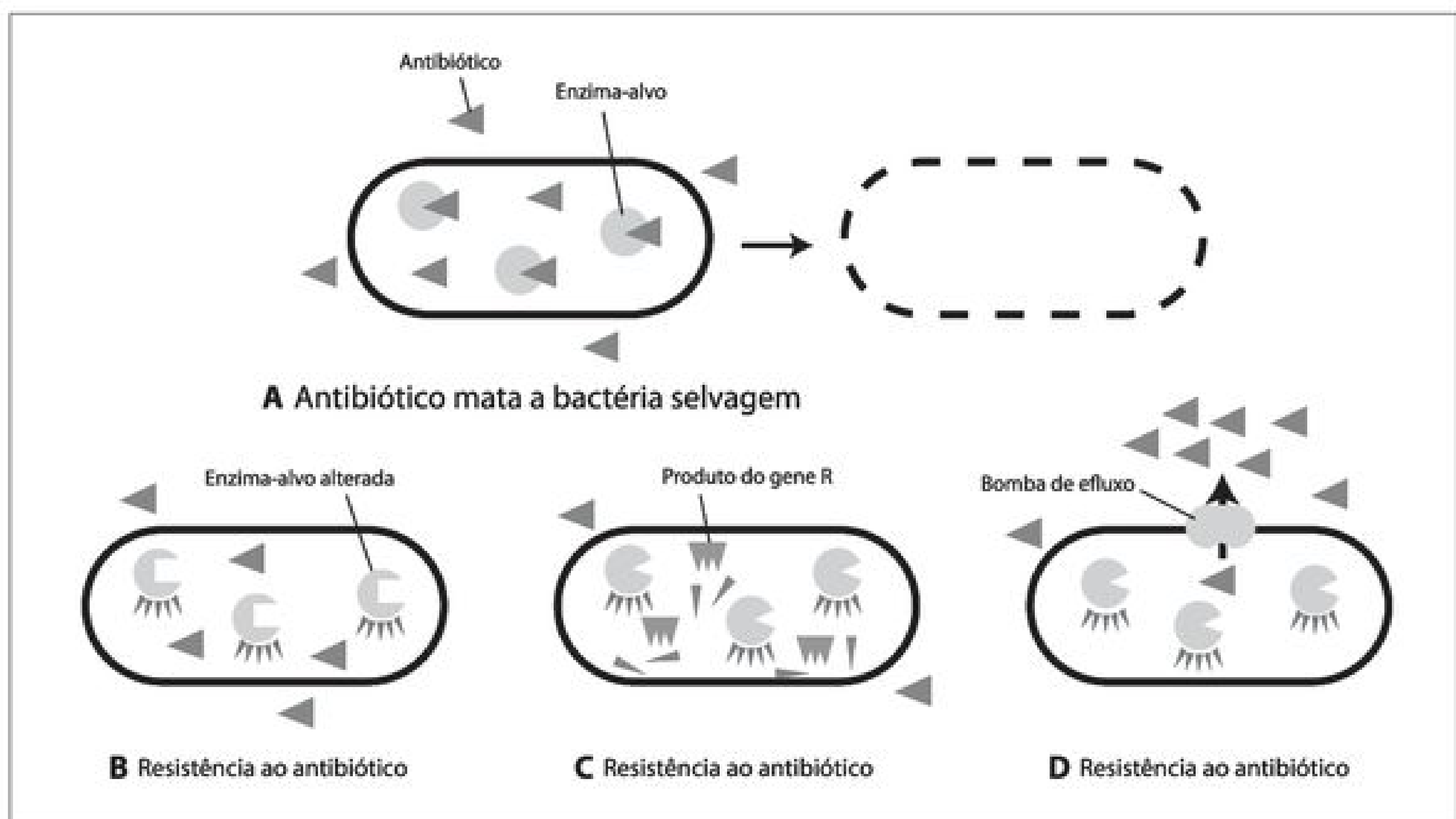


Figura 20. Mecanismo de resistência a antibióticos.
Fonte: Alberts et al.

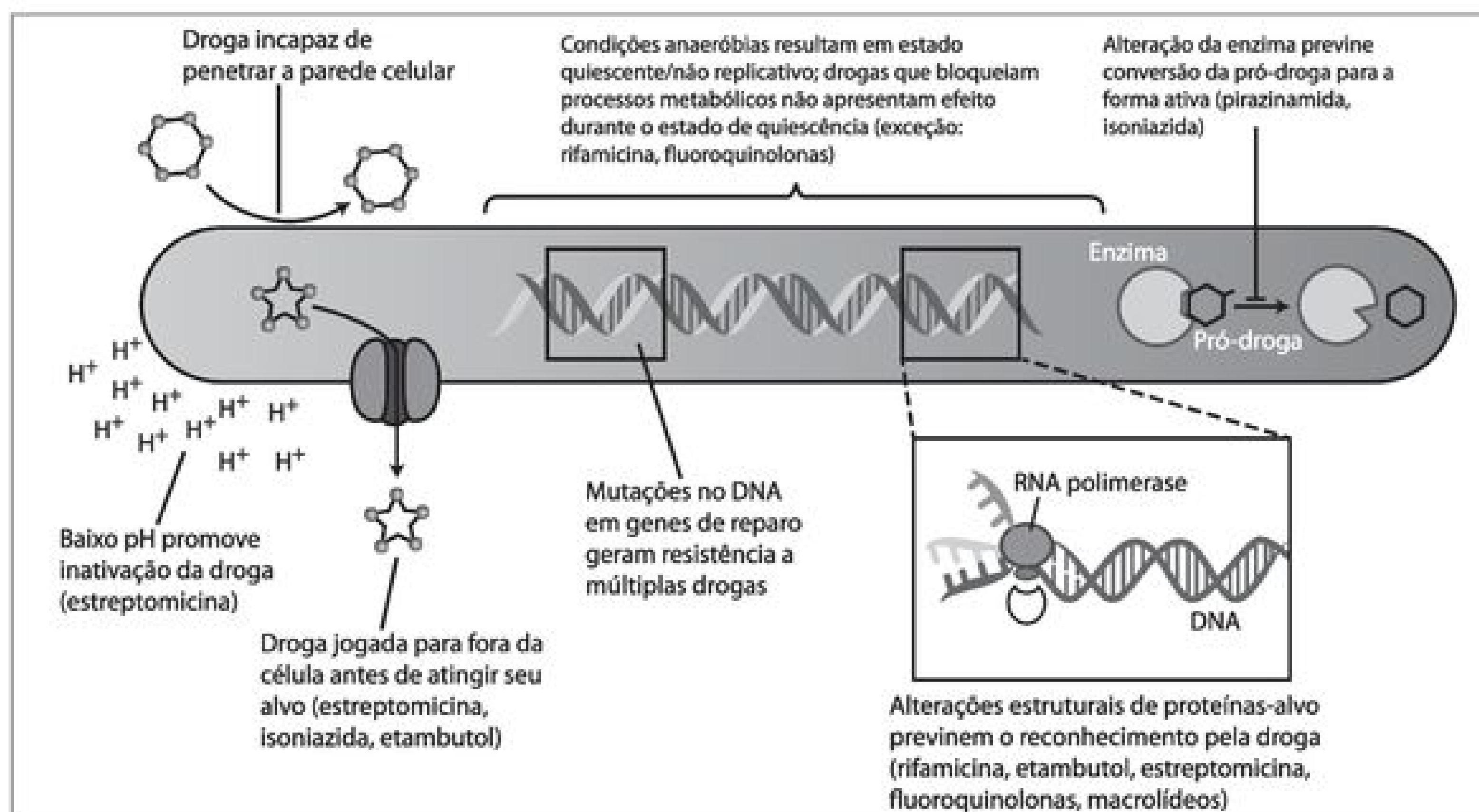


Figura 21. Mecanismo de resistência a antibióticos por micobactérias.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tabela 4. Resumo do espectro antibacteriano das drogas antimicrobianas mais frequentemente utilizadas

Classe ou Grupo	Droga	Espectro antibacteriano
Penicilinas	Ampicilina, amoxicilina	Estreptococos
	Oxacilina	Estafilococos, estreptococos
	Piperacilina	Estreptococos, enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*
Cefalosporinas	1ª geração	Estreptococos, estafilococos, enterococos
	2ª geração	Cefuroxime: mesma atividade que 1ª geração acrescida de *Haemophilus influenzae* Cefoxitina: enterobactérias e anaeróbios
	3ª geração	Enterobactérias e estreptococos
	3ª geração anti-*Pseudomonas*	Enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*
	4ª geração	Atividade semelhante à 1ª geração combinada à 3ª geração anti-*Pseudomonas*
Carbapenens	Ertapenem	Enterobactérias, estreptococos, estafilococos, anaeróbios
	Imipenem, meropenem	Mesma atividade que ertapenem acrescida de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp
Combinação com inibidores de beta-lactamase	Amoxicilina/clavulanato	Estreptococos, estafilococos e anaeróbios
	Ampicilina/sulbactam	Estreptococos, estafilococos, anaeróbios e *Acinetobacter* spp
	Piperacilina/tazobactam	Estreptococos, estafilococos, enterococos, enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e anaeróbios
Aminoglicosídeos	Gentamicina	Enterobactérias
	Amicacina	Enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*

(continua)

Tabela 4. Resumo do espectro antibacteriano das drogas antimicrobianas mais frequentemente utilizadas (continuação)

Classe ou Grupo	Droga	Espectro antibacteriano
Macrolídeos	Eritromicina, roxitromicina, claritromicina	Estreptococos, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella* spp
	Azitromicina	Semelhante aos outros macrolídeos acrescido de *Haemophilus influenzae*
Quinolonas	Ac. nalidíxico	*Escherichia coli* (apenas cistite)
	Norfloxacina	*Escherichia coli* (apenas cistite)
	Ciprofloxacina	Enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, estafilococos
	Quinolonas respiratórias	Enterobactérias, estreptococos, estafilococos
Drogas com ação antianaeróbia	Clindamicina	Anaeróbios, estreptococos, estafilococos
	Metronidazol	Anaeróbios
	Cloranfenicol	Anaeróbios, estreptococos, *Escherichia coli* e algumas outras enterobactérias
Glicopeptídeos	Vancomicina, teicoplanina	Estafilococos resistentes a beta-lactâmicos
Sulfas	Sulfametoxazol/trimetoprima	Estafilococos, *Escherichia coli* e algumas outras enterobactérias
Lipopeptídeo	Daptomicina	Estreptococos, estafilococos, enterococos
Oxazolidinona	Linezolida	Estreptococos, estafilococos, enterococos
Polimixinas	Polimixina B, colistina	Enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp (utiliza-se principalmente contra bactérias multirresistentes)

Fonte: Lewin et al., 2014.

BIBLIOGRAFIA

1. Alberts B, Joshnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 5.ed. Garland Sciences.
2. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
3. Focaccia R. Tratado de infectologia. 3.ed. São Paulo: Atheneu.
4. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
5. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
6. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
8. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics – concepts and applications. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
9. Levin ASS, Kobata CHP, Litvoc MN. Princípios do uso de antibióticos macrobianos: perguntas e repostas. Rev Med (São Paulo) 2014; 93(2): 63-8.

32

ANTIFÚNGICOS

INTRODUÇÃO

O combate a infecções fúngicas é muito mais complexo que o de bactérias, principalmente pelas similaridades entre nossas células e as dos fungos. Além dos fármacos, que muitas vezes são tóxicos, devem-se considerar agentes físicos: controle da umidade, temperatura, pH e radiação. Vale destacar, também, entre algumas particularidades dos fungos: presença de ergosterol na membrana celular, em vez de colesterol, e presença de parede celular. Aqui, trata-se de seis classes de antifúngicos (ou antimicóticos): polienos, azóis, alilaminas, equinocandinas, griseofulvina e flucitosina. Os locais de ação desses fármacos são: inibição da síntese de ergosterol, rotura da parede celular, rotura da membrana celular, inibição da divisão mitótica e inibição da síntese de DNA.

POLIENOS

Os polienos ligam-se ao ergosterol das membranas celulares dos fungos, levando à abertura de canais e ao consequente extravasamento de íons. Há duas drogas principais dentro dessa classe: anfotericina B e nistatina.

Anfotericina B

A anfotericina B é administrada de forma EV e é utilizada para micoses sistêmicas. Apresenta diversos efeitos colaterais, sendo os mais importantes a febre e os calafrios. São bastante nefrotóxicas e podem causar anemia. O acondicionamento da anfotericina B em lipossomos (L-AB) reduz de forma considerável os efeitos colaterais, porém o preço dessa droga é bastante elevado.

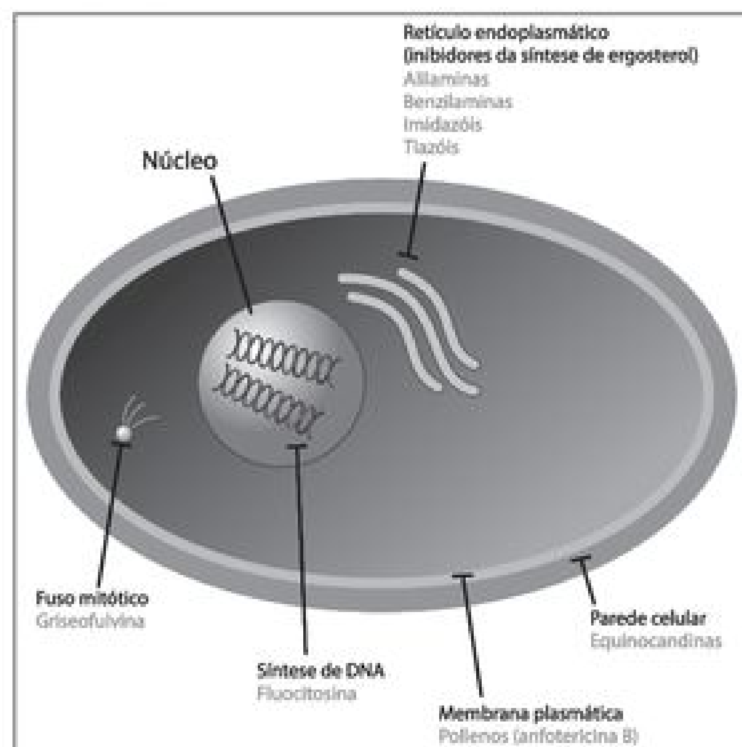


Figura 1. Local de ação dos agentes antifúngicos.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

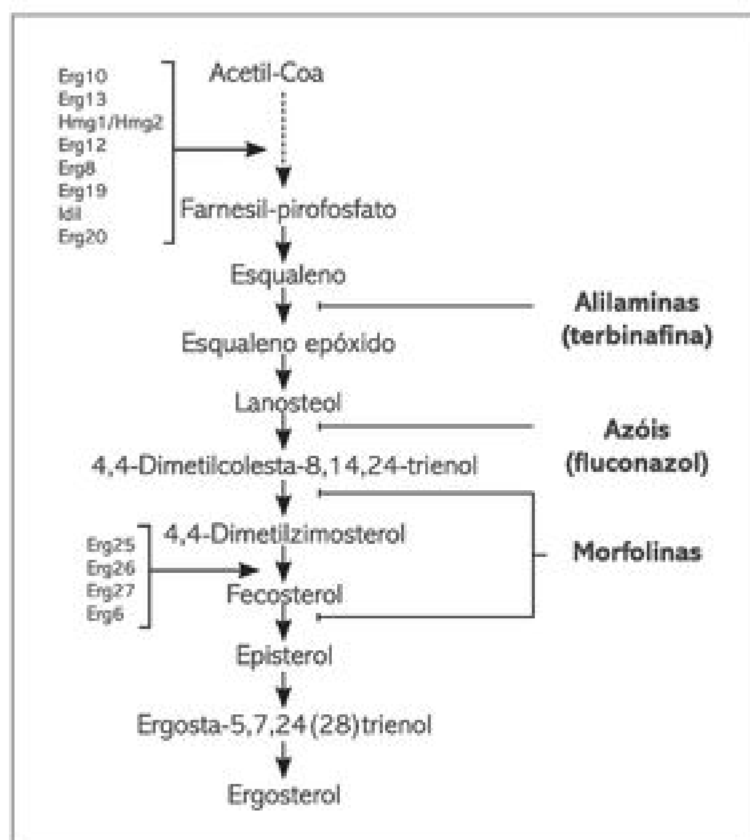


Figura 2. Biossíntese do ergosterol e local de ação dos antifúngicos.
Fonte: ICB-USP Micologia, 2012.

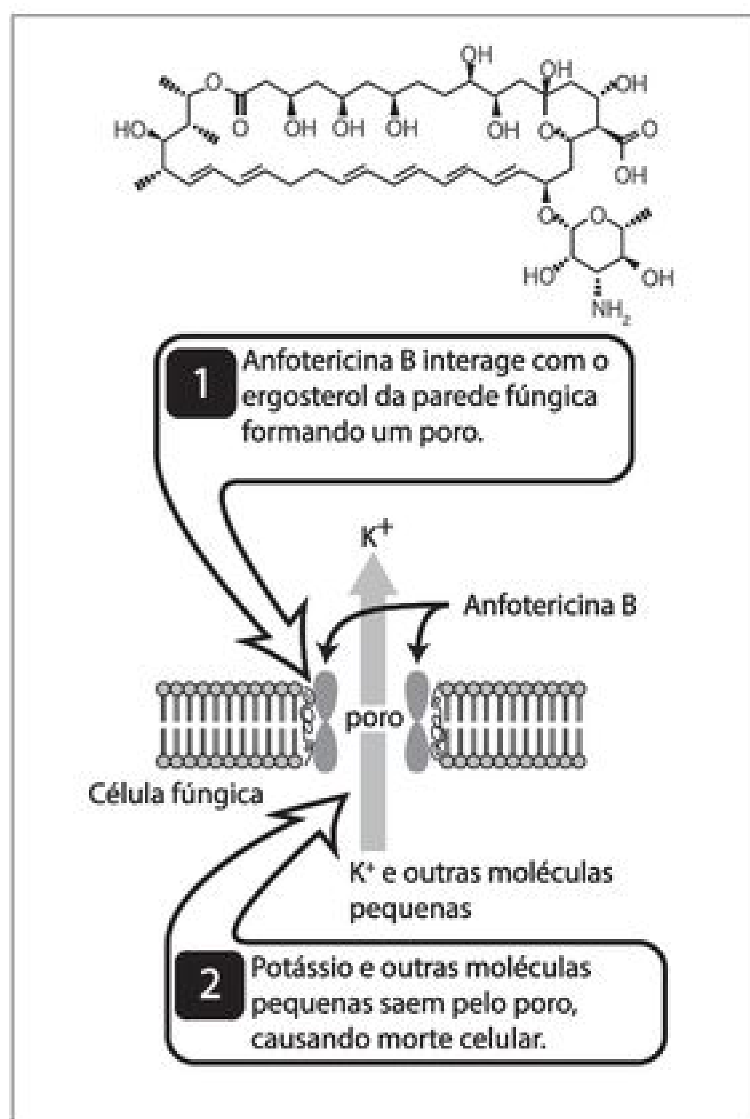


Figura 3. Mecanismo de ação da anfotericina B.
Fonte: Harvey, 2008.

Nistatina

A nistatina é de uso local apenas ou por VO para tratamento de micoses do trato gastrointestinal e é utilizada para micoses sistêmicas. Apresenta diversos efeitos colaterais, sendo os mais importantes febre e calafrios. São bastante nefrotóxicas e podem causar anemia (Figura 4).

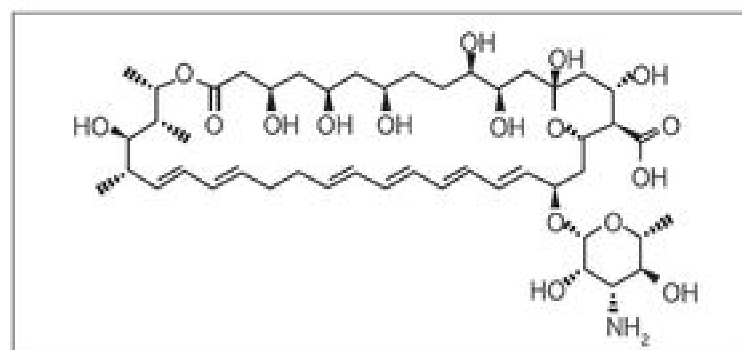


Figura 4. Estrutura química da nistatina.

AZÓIS

A classe dos azóis age na biossíntese do ergosterol, interferindo na ação do produto gênico de *ERG11*:citocromo P450 lanosterol 14-alfa-demetilase. Dessa forma, sem ergosterol, a membrana celular perde sua função, e sua permeabilidade aumenta. Deve-se destacar que a enzima-alvo dessas drogas também está presente nos mamíferos – ou seja, efeitos colaterais residem majoritariamente no fígado, por isso são hepatotóxicas.

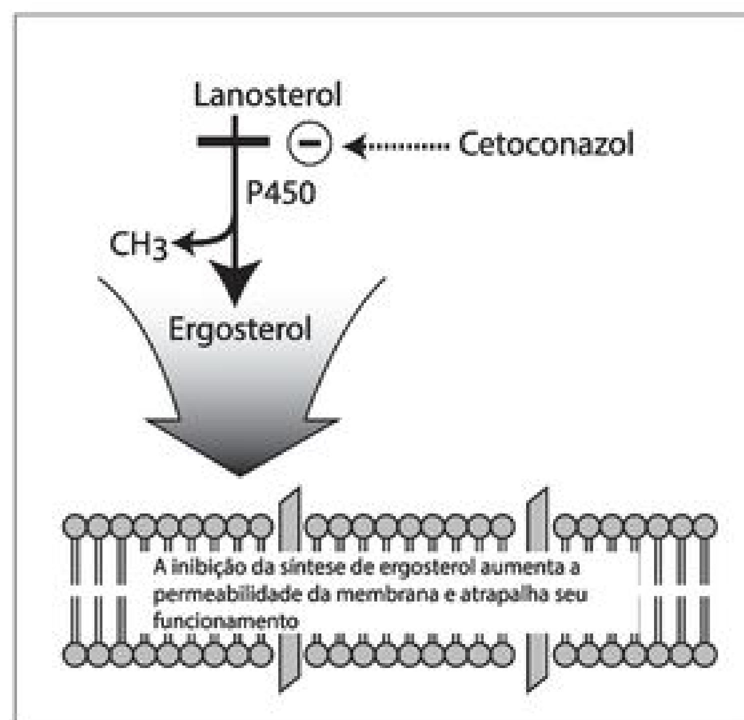


Figura 5. Mecanismo de ação dos azóis.
Fonte: Harvey, 2008.

- 1ª geração: uso tópico – clotrimazol, miconazol e econazol, etc.
- 2ª geração: cetoconazol, VO, de amplo espectro – micoses superficiais e sistêmicas: paracoccidioidomicose, histoplasmose e candidose.
- 3ª geração: triazólicos itraconazol e fluconazol – micoses superficiais e sistêmicas.
- 4ª geração: voriconazol VO ou EV; posaconazol.

ALILAMINAS

As alilaminas são menos tóxicas do que os derivados azólicos. Interrompem a via metabólica que leva à síntese de ergosterol, inativando a enzima esqualeno monoxigenase (gene *ERG1*). O principal membro desse grupo é a terbinafina. São utilizadas principalmente para onicomicose. A administração é VO.

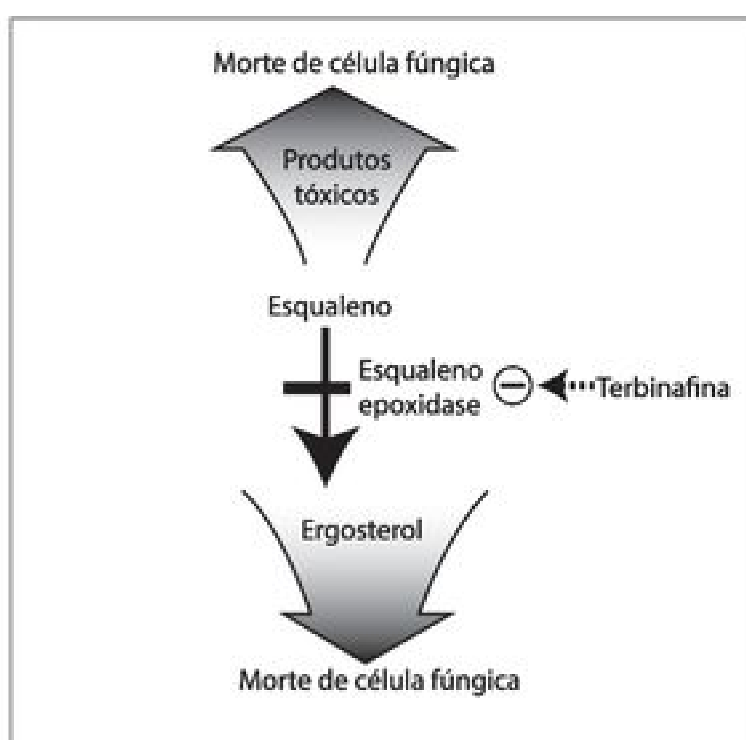


Figura 6. Mecanismo de ação das alilaminas.
Fonte: Harvey, 2008.

EQUINOCANDINAS

As equinocandinas são inibidores da glucano sintase. Principais exemplos: caspofungina, micafungina e anidalafungina. São indicadas para candidíases invasivas. O mecanismo de ação é inibir a síntese de glucanas, constituintes da parede celular.

GRISEOFULVINA

A griseofulvina é uma droga praticamente insolúvel em água e é utilizada contra dermatófitos. Seu mecanismo de ação é inibir a função dos microtúbulos, ou seja, interrompe a mitose. A administração é VO, mas há formulações que aumentam a biodisponibilidade.

FLUCITOSINA

A flucitosina age na síntese de RNA, substituindo uracil por 5-fluorouracil. Inibe também a duplicação de DNA (RNA é necessário para duplicar DNA). Seu uso é bastante específico e em conjunto com outros antimicóticos, como anfotericina B. Efeitos colaterais: intolerâncias gastrointestinais e depressão da medula óssea. Para ser ativa, a droga deve ser metabolizada por uma citosina desaminase, formando 5-fluorouracil, que é, então, metabolizada até inibir a enzima timidilato sintase.

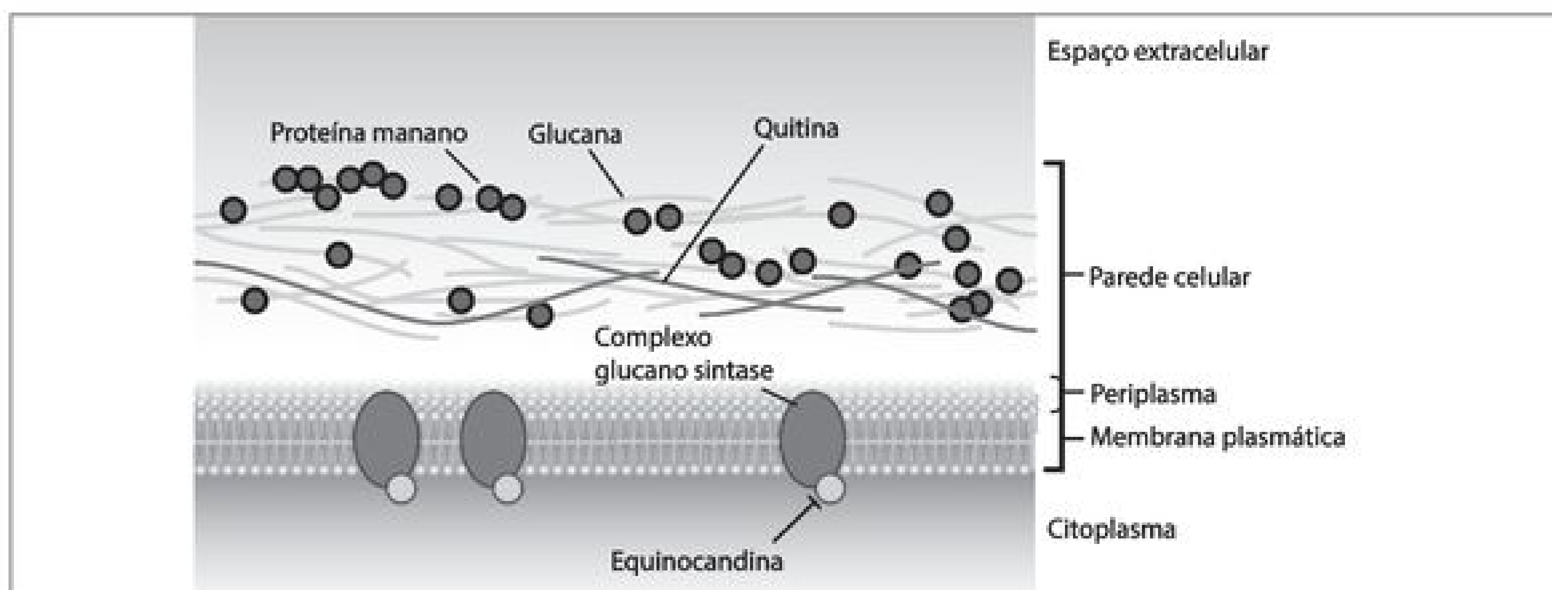


Figura 7. Mecanismo de ação da equinocandina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

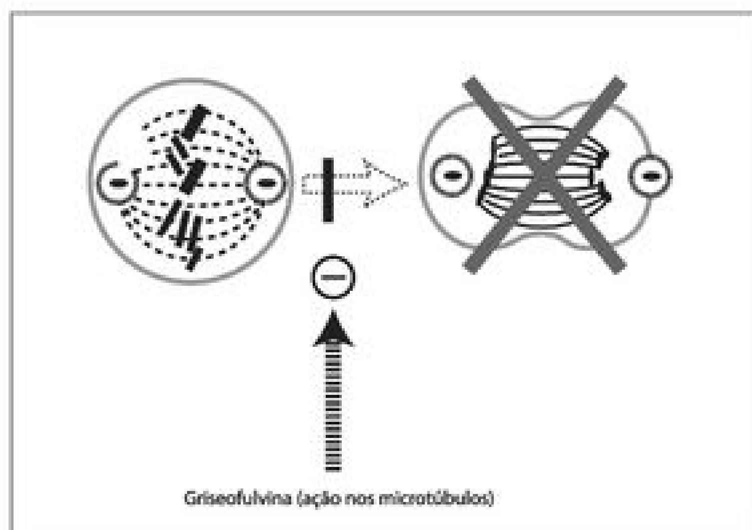


Figura 8. Mecanismo de ação da griseofulvina.
Fonte: Harvey, 2008.

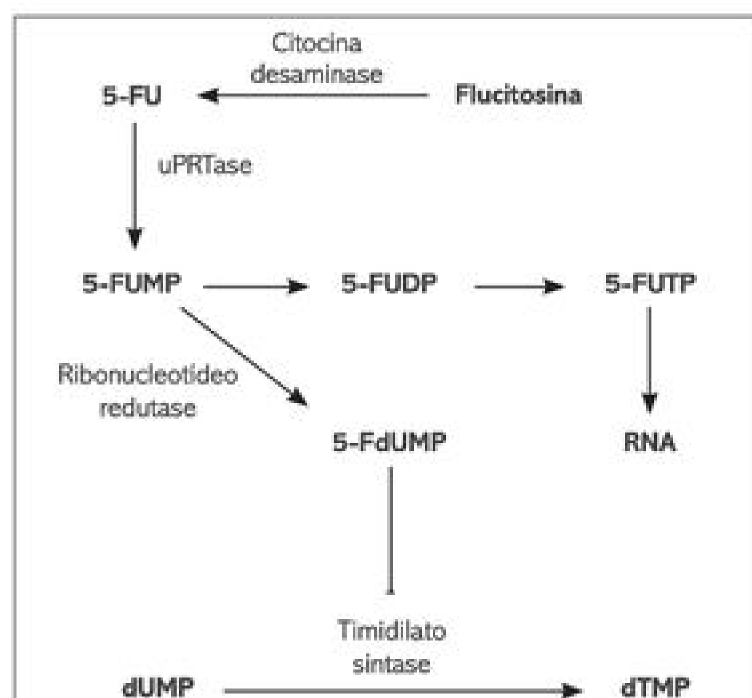


Figura 9. Mecanismo de ação da flucitosina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

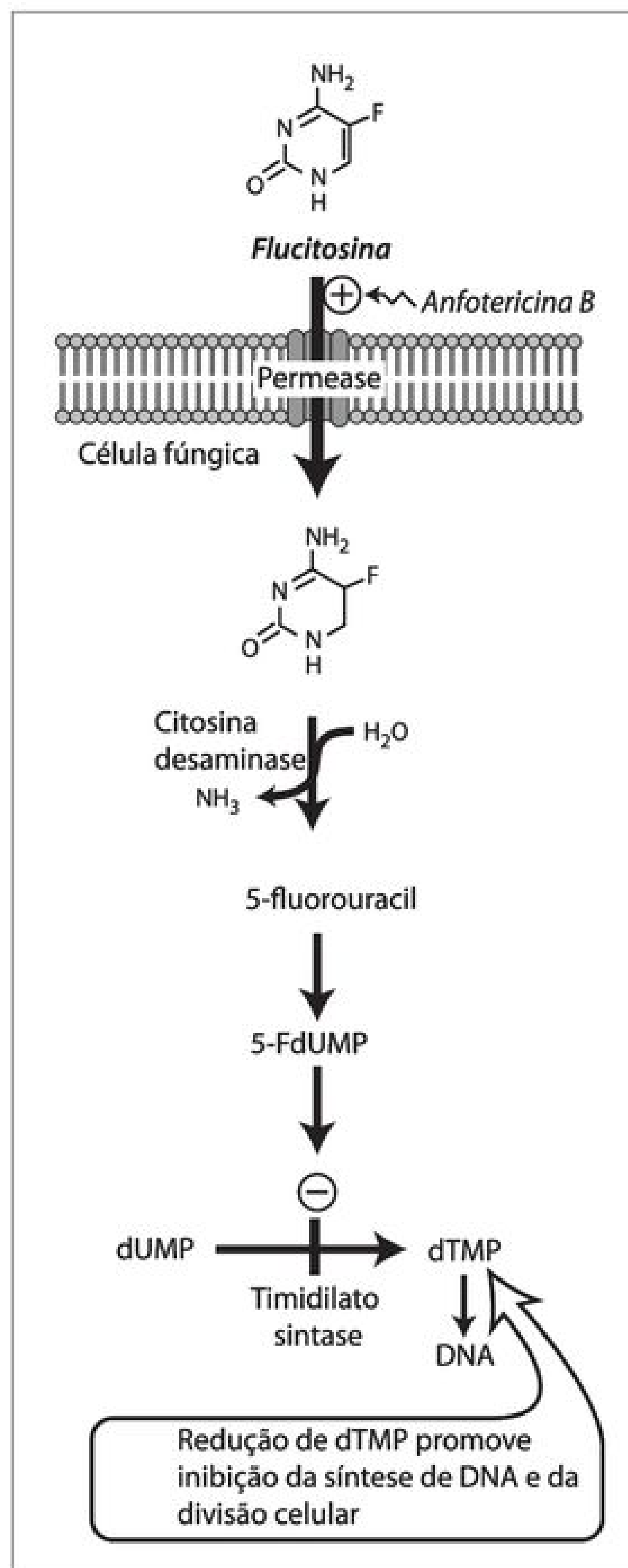


Figura 10. Mecanismo de ação da flucitosina.
Fonte: Harvey, 2008.

33

ANTIVIRAIS

INTRODUÇÃO

Os fármacos antivirais estão entre as drogas mais recentes. O mecanismo de ação das drogas deve ser muito bem direcionado em virtude das especificidades de todos os vírus. É importante resumir de forma simples a estrutura básica viral: trata-se de material genético envolto pelo capsídeo; esse conjunto é chamado de nucleocapsídeo e é cercado por um envoltório lipoproteico. A Tabela 1 resume os vários tipos de drogas.

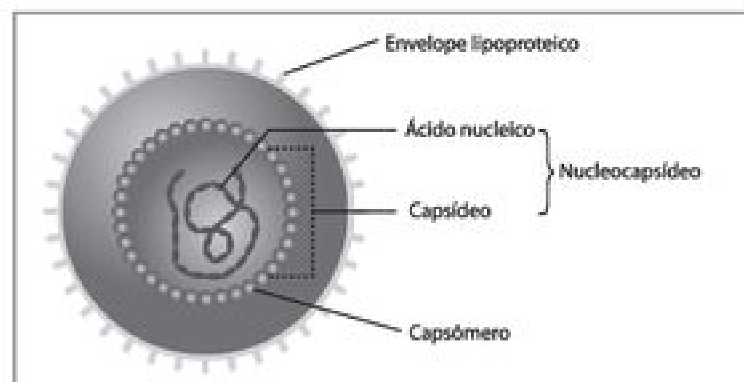


Figura 1. **Estrutura viral.**
Fonte: Rang et al., 2012.

Tabela 1. **Drogas antivirais e local de ação**

Estágio da replicação	Classe de inibidores seletivos
Entrada na célula Adsorção e penetração	Ação nos receptores solúveis, anticorpos antirreceptores, inibidores de proteína de fusão
Desnudação Liberação do genoma viral	Bloqueadores de canal iônico, estabilizadores de capsídeo
Transcrição do genoma viral Transcrição de RNA mensageiro viral Replicação do genoma viral	Inibidores da DNA polimerase viral, RNA polimerase, transcriptase, helicase, primase ou integrase
Tradução de proteínas virais Proteínas regulatórias e proteínas estruturais	Interferons, ribozimas, inibidores de proteínas regulatórias
Modificações pós-tradução Clivagem proteolítica Glicosilação	Inibidores de protease
Componentes da montagem do vírion	Interferons, inibidores de proteínas de montagem
Liberação	Inibidores da neuraminidase, anticorpos antivirais, linfócitos C

É preciso, ainda, destacar que os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios. Seu metabolismo depende totalmente da maquinaria celular. A Figura 2 ilustra as etapas desde a entrada do vírus até sua saída: adsorção, penetração, desnudação, síntese dos componentes virais, montagem, maturação e liberação. Há várias drogas que agem nessas etapas. Como as drogas são específicas para cada vírus, serão abordados apenas algumas principais neste capítulo.

DNA VÍRUS – HERPES VÍRUS

O herpes vírus é um DNA vírus que causa lesões vesicobolhosas típicas. Casos mais graves compreendem encefalite herpética e varicela-zóster. Diz-se que a diferença entre o amor verdadeiro e o herpes genital é que o último é para sempre (Rang e Dale). Há apenas uma droga típica para o tratamento de infecções por herpes: o aciclovir. Trata-se de um análogo de purina; requer ativação por timidinas quinases virais (e celulares) para inibir a DNA polimerase e bloquear a replicação. A primeira fosforilação é feita por timidina quinase viral, e as outras duas, por timidina quinase celular. Os efeitos colaterais são raros: náusea, diarreia, *rash* cutâneo, insuficiência renal e neurotoxicidade.

RNA VÍRUS – *INFLUENZA*

Dentre os vários RNA vírus, o *influenza* merece destaque. A Figura 5 ilustra as várias etapas da interação vírus-célula e as drogas utilizadas. Duas delas merecem destaque: amantadina e oseltamivir. A amantadina (a mesma droga utilizada para tratamento da doença de Parkinson) bloqueia a proteína M2 (bomba de próton), responsável por acidificar o meio intraviral, etapa necessária para ocorrer o desnudamento do vírus. Dessa forma, a amandatina impede o desencapsulamento. Seus efeitos adversos principais são: xerostomia, retenção urinária, constipação e problemas neurológicos menores. O oseltamivir bloqueia a enzima neuraminidase, responsável por clivar radicais de neuraminas, permitindo a liberação do vírus; seus principais efeitos colaterais são: náusea, desconforto abdominal e vômitos. Essas duas drogas são úteis para encurtar a virose já estabelecida e realizar prevenção em grupos de risco. Além disso, são interessantes por não interferirem na imunologia do indivíduo.

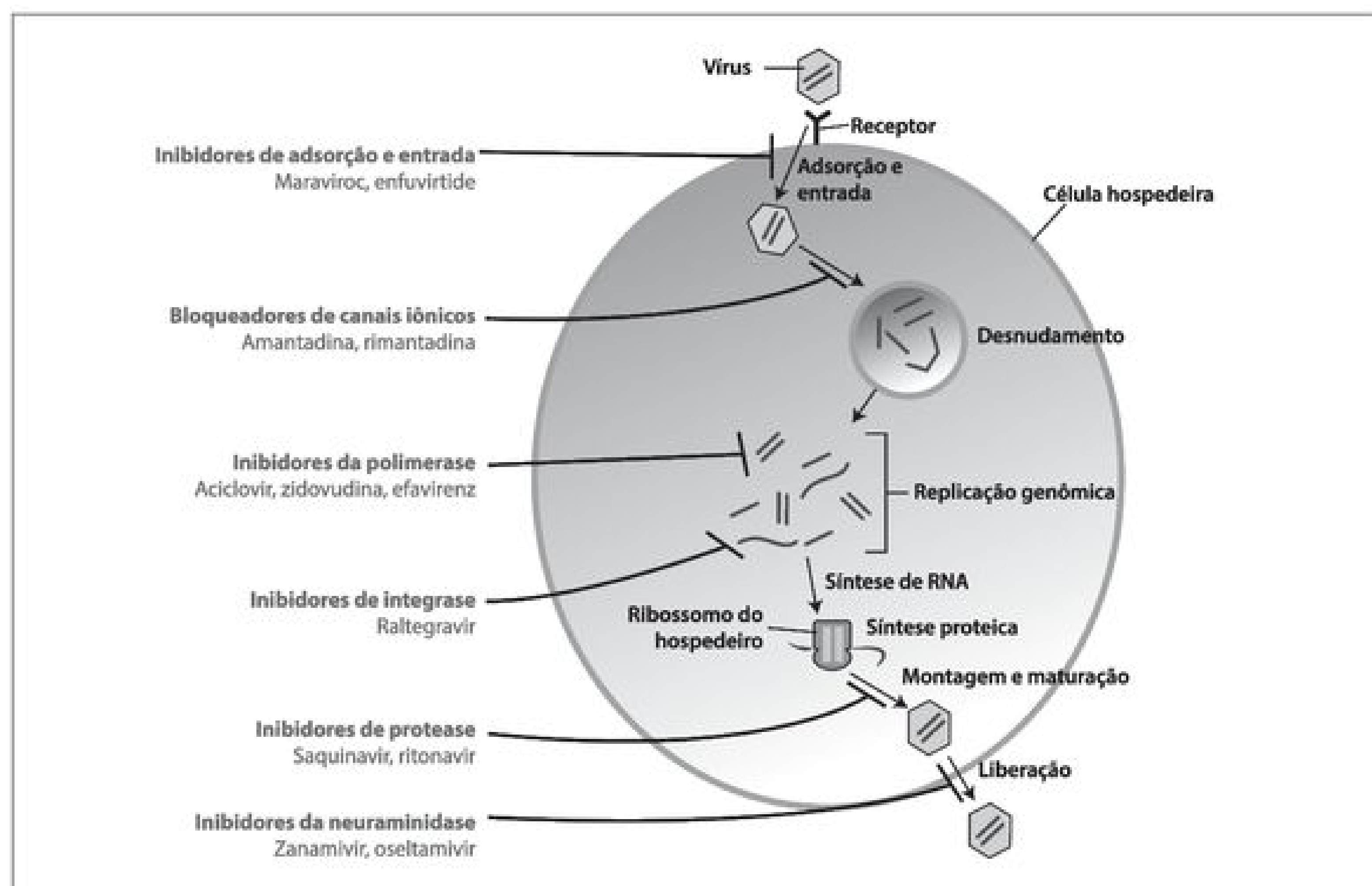


Figura 2. Etapas de replicação viral e drogas antivirais.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

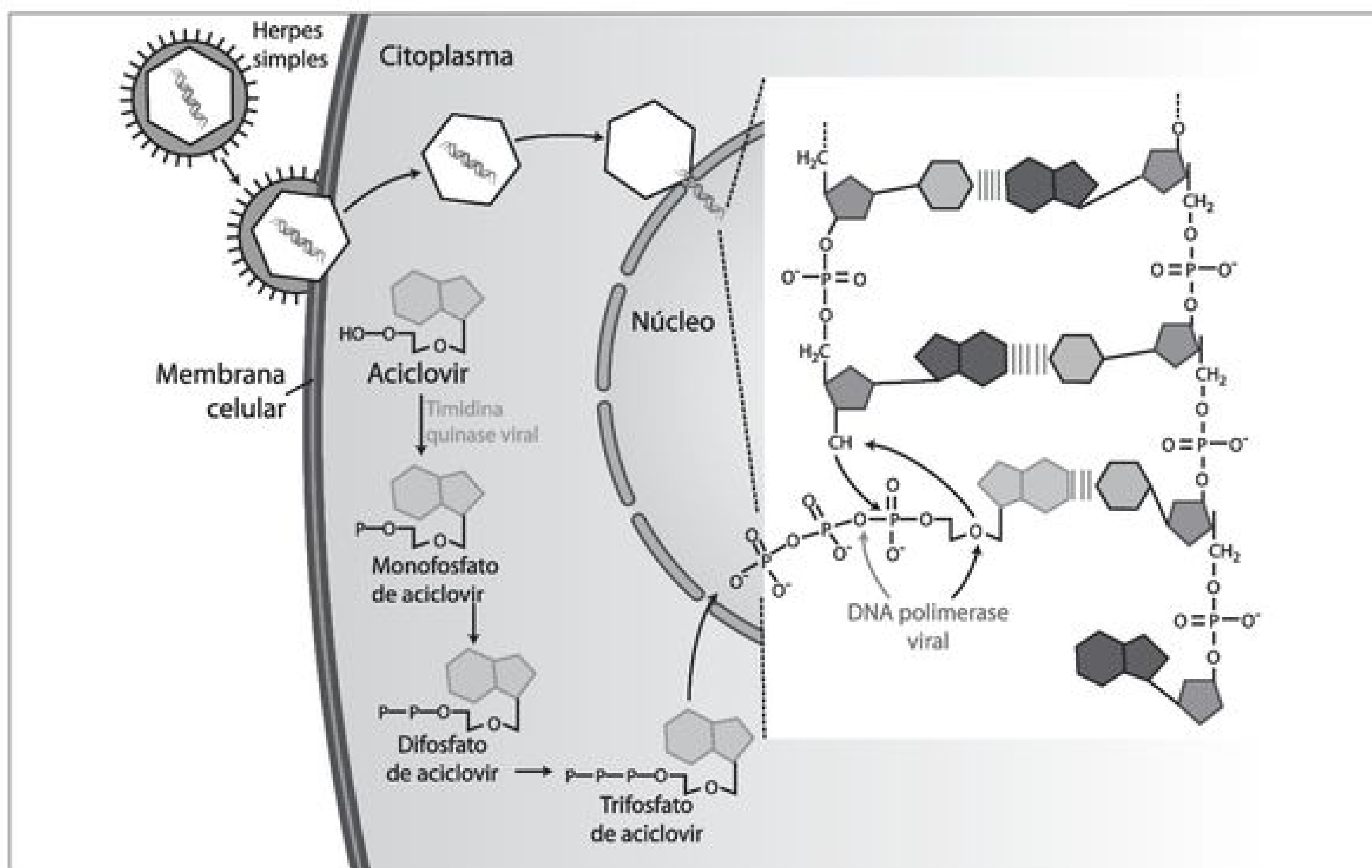


Figura 3. **Mecanismo de ação do aciclovir.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

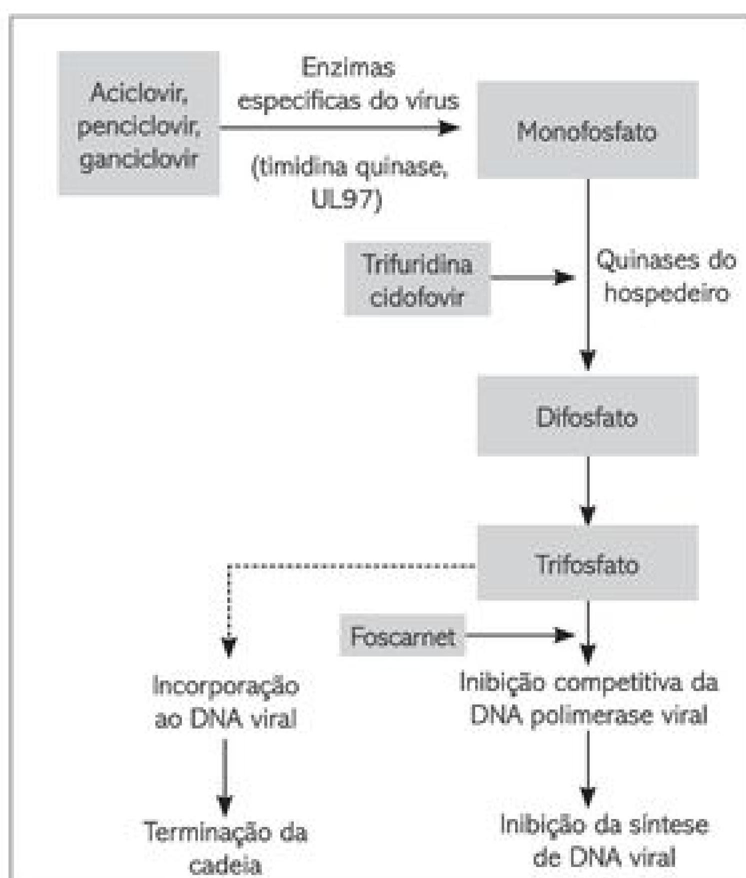


Figura 4. **Metabolismo e mecanismo de ação dos fármacos contra herpes vírus.**
Fonte: Katzung et al., 2010.

RETROVÍRUS – HIV

O HIV é, com certeza, o vírus mais famoso. Trata-se de um retrovírus, ou seja, apresenta a enzima transcriptase reversa que, com base no RNA, gera DNA que, então, gera RNA para síntese de proteínas. Há várias drogas para o controle de infecções por HIV. Para entendê-las, é necessário compreender, de maneira simples, a interação do HIV com as células: inicialmente, o vírus, que contém RNA, enzimas transcriptase reversa, integrase e protease, interage com a célula por intermédio das proteínas gp41 e gp120 com as proteínas de membrana celular CD4 e CCR5; então, o vírus sofre desnudamento e já começa a sintetizar DNA viral, que vai ao núcleo no qual se integra ao DNA humano por intermédio da enzima integrase; ocorrem transcrição de RNA e síntese de proteínas, com formação das estruturas virais imaturas, que sofreram ação da protease ficando maduras; por fim, ocorre liberação do vírus. Há cinco classes de drogas.

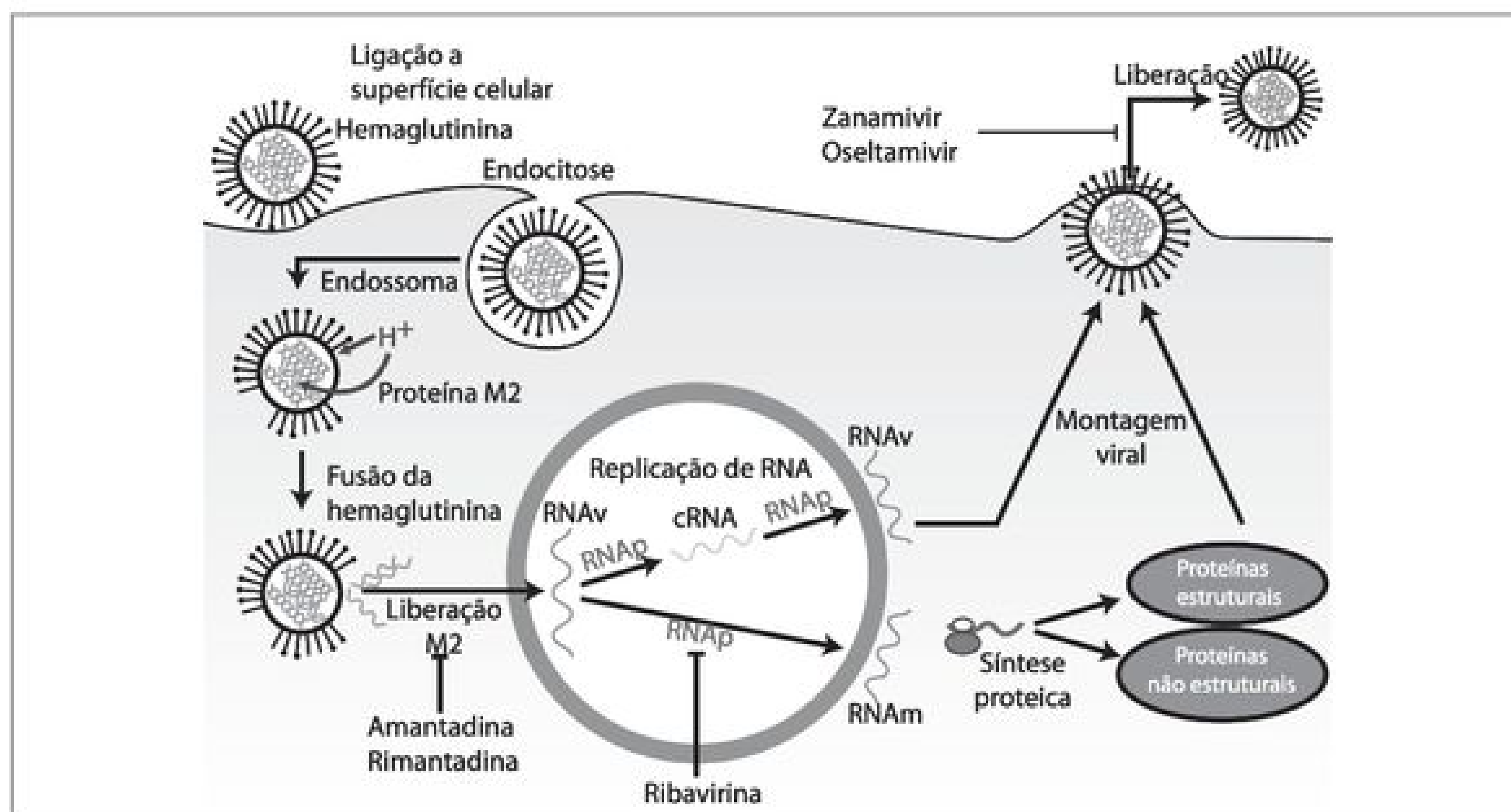


Figura 5. Mecanismo de ação das principais drogas contra influenza.
Fonte: Goodman et al., 1996.

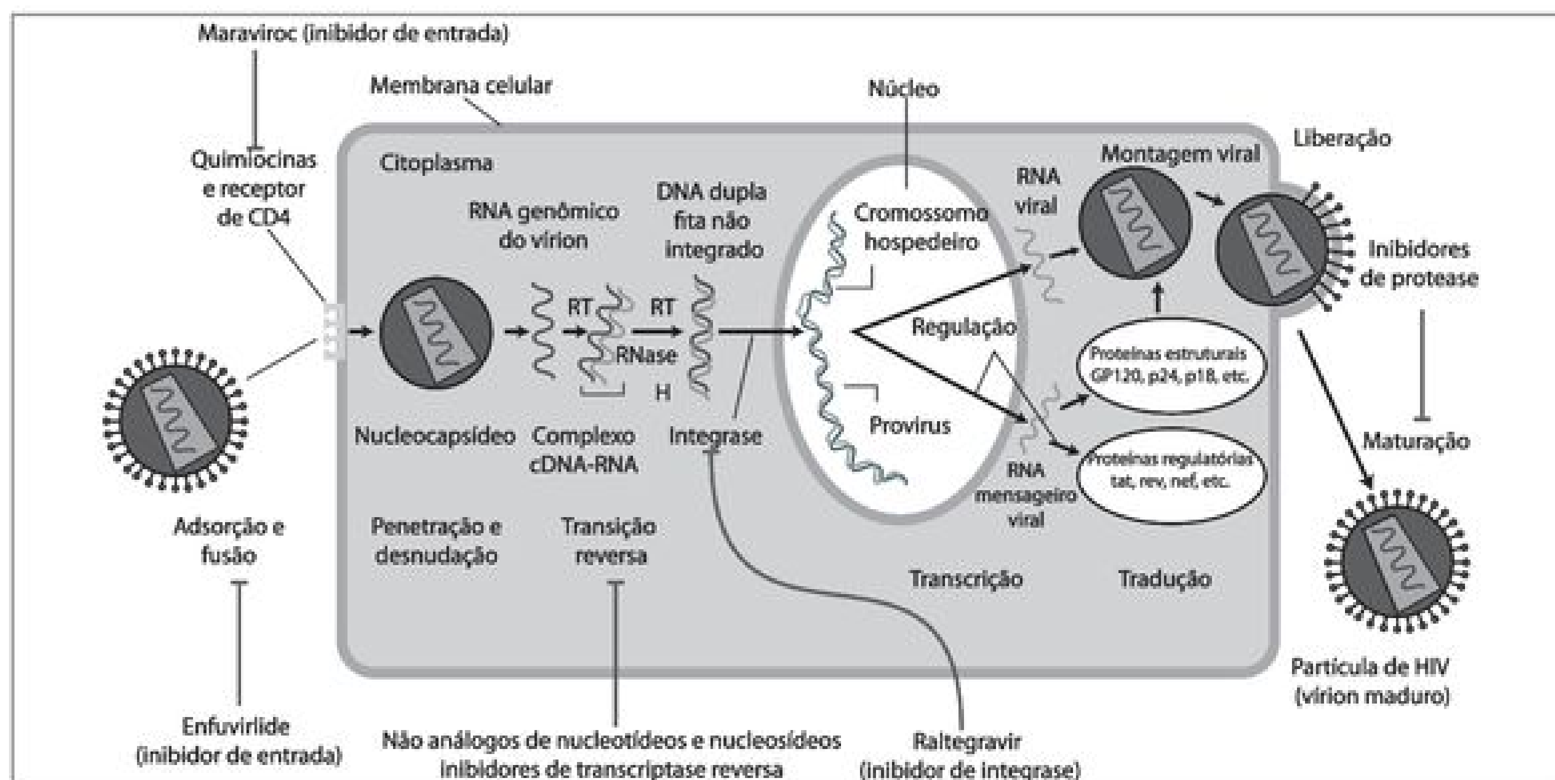


Figura 6. Mecanismo de ação de antirretrovirais.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Análogos de nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa

Atuam na transcriptase reversa por antagonismo competitivo. Requerem ativação por proteínas cinases celulares. O clássico exemplo é o AZT (zidovudina ou azidotimidina), que é fosfatado por timidinas cinases celulares e atua no sítio-alvo, funcionando como falso nucleotídeo.

Não análogos de nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa

Os não análogos de nucleosídeos e nucleotídeos são muito similares aos análogos, com exceção de que o mecanismo é não competitivo, ou seja, atuam em sítio diferente do sítio ativo da enzima (ação alostérica). Por ser mecanismo diferente, há somação de efeito. Exemplo: nevirapina, efavirenz, etc.

Inibidores de protease

Dentre os inibidores de protease, destaca-se o saquinavir. Como a protease é necessária para formar o vírus "maduro", ao se inibir essa enzima, age-se nessa etapa em particular.

Inibidores de integrase

O raltegravir é um inibidor de integrase, enzima responsável por integrar o DNA viral ao DNA humano.

Inibidores de entrada (ou de fusão)

Os inibidores de entrada impedem a adesão do vírus à célula. O maraviroc, por exemplo, liga-se ao CCR5, evitando que a gp120 ligue-se ao receptor. O enfuvirtide liga-se ao gp41, prevenindo a entrada do vírus.

BIBLIOGRAFIA

1. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

34

FÍGADO E VIAS BILIARES

INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão-chave na metabolização de várias substâncias. Os xenobióticos, substâncias estranhas exógenas, são metabolizados no fígado e podem produzir vários metabólitos e efeitos. Assim, é importante conhecer um pouco sobre as reações hepatotóxicas. Além disso, é válido ter conhecimento também sobre a farmacologia das hepatopatias crônicas e de alguns fármacos que agem nas vias biliares.

REAÇÕES HEPATOTÓXICAS

Reação hepatotóxica "previsível"

As reações hepatotóxicas "previsíveis" apresentam características definidas: existe relação dose-resposta, acomete a maioria dos contactantes com a hepatotoxina e é reprodutível experimentalmente. Exemplos de xenobióticos que produzem reações "previsíveis" são o tetracloreto de carbono e o acetaminofeno (paracetamol).

Reação hepatotóxica "imprevisível"

As reações hepatotóxicas "imprevisíveis" apresentam também características definidas: não há relação dose-resposta, acomete a minoria dos contactantes e não é reprodutível experimentalmente. Exemplos de xenobióticos que produzem reações "imprevisíveis": clorpromazina (antipsicótico típico) – icterícia colestática (benigna) que regride com a parada da medicação –; e halotano (anestésico geral) – hepatite halotânica, pode evoluir para insuficiência hepática grave e até óbito. Geralmente, essas reações são idiossincrásicas e, uma vez que o indivíduo já teve um episódio bem caracterizado, a chance de um segundo é bastante elevada.

FÁRMACOS UTILIZADOS NAS HEPATOPATIAS CRÔNICAS

Nas hepatopatias crônicas, há várias complicações e alterações no metabolismo. Contudo, duas delas merecem destaque: a encefalopatia hepática e a ascite.

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática ocorre por redução da metabolização de amônia pelo fígado em ureia. A amônia é bastante lesiva ao sistema nervoso central (SNC), gerando confusão mental e até mesmo coma hepático. As drogas tentarão reduzir o aporte de amônia ao SNC: neomicina (antibiótico aminoglicosídico) – diminui a colonização intestinal e, assim, reduz a produção intestinal de amônia –, lactulose (dissacarídio sintético) – quando metabolizado, origina ácidos (láctico e acético) que reduziriam o pH levando à

protonação da amônia a amônio, aumentando sua excreção e/ou reduzindo a capacidade de passar pela barreira hematoencefálica. Há sinergismo ao se utilizar neomicina e lactulose associados.

Ascite

A ascite é um dos sinais mais clássicos das hepatopatias. Embora haja muitos mecanismos, um dos principais se deve à redução da pressão oncótica por insuficiência hepática – incapacidade de sintetizar albumina. Há hipovolemia relativa (redução da volemia arterial efetiva) e, com isso, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona: hiperaldosteronismo secundário. Um possível fármaco para tratar esse quadro é a espironolactona, diurético, cujo mecanismo de ação é bloquear receptores de aldosterona.

FÁRMACOS UTILIZADOS NA COLELITÍASE

A colelitíase (cálculo na vesícula biliar) é uma afecção bastante comum, geralmente assintomática, mas que pode levar a complicações graves: colecistite aguda, coledocolitíase, colestase, pancreatite aguda, íleo biliar, etc. A maioria dos cálculos biliares é formada por colesterol. Se não há processo agudo que leve à conduta cirúrgica, pode-se tentar a dissolução farmacológica dos cálculos, utilizando ácido ursodesoxicólico (mais efetivo) e ácido quenodesoxicólico. Esses ácidos são componentes da bile e são capazes de dissolver cálculos puros de colesterol (se houver cálcio, o cálculo é estabilizado), porém, o tratamento é demorado – pode levar meses a anos. O principal efeito colateral é diarreia.

FÁRMACOS UTILIZADOS NA INSUFICIÊNCIA BILIAR

Na insuficiência biliar, "vesícula preguiçosa", é possível utilizar algumas drogas que estimulem a secreção e a contratilidade vesical. Há duas classes importantes: colagogos e coleréticos.

Colagogos

O principal colagogo é a colecistoquinina (CCK), substância produzida no intestino delgado (células I do duodeno); quando há nutrientes gordurosos, age tanto nos ácinos pancreáticos, estimulando a secreção enzimática, como na vesícula biliar, estimulando a contração vesical (efeito colagogo). Uma droga com esse efeito é o sorbitol.

Coleréticos

Os coleréticos aumentam a produção de bile. Comprovadamente, existem os ácidos biliares, que promoveriam retroalimentação positiva na síntese biliar. Popularmente, o boldo apresenta esse efeito.

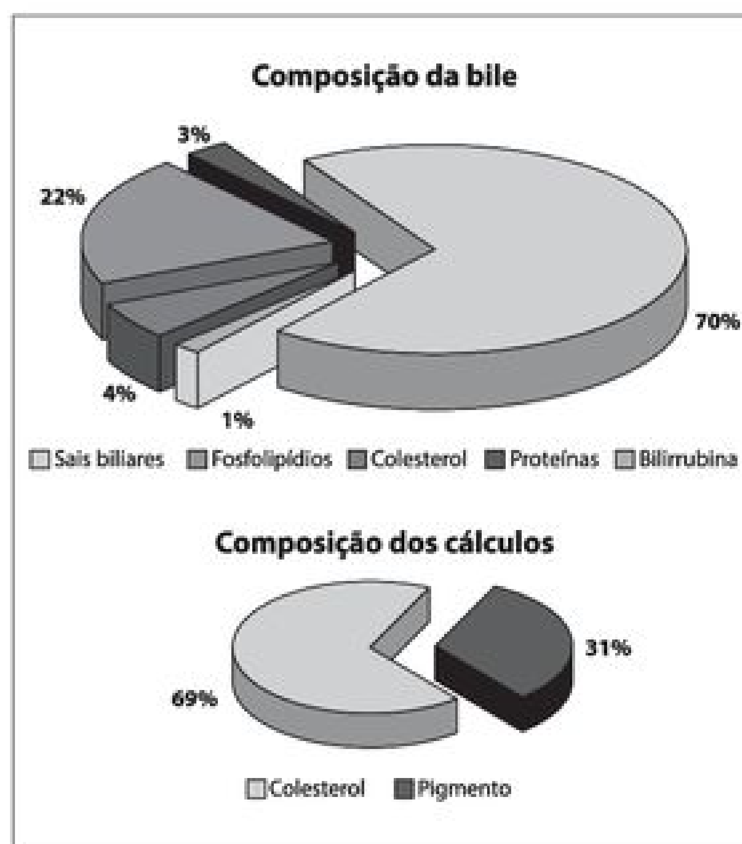
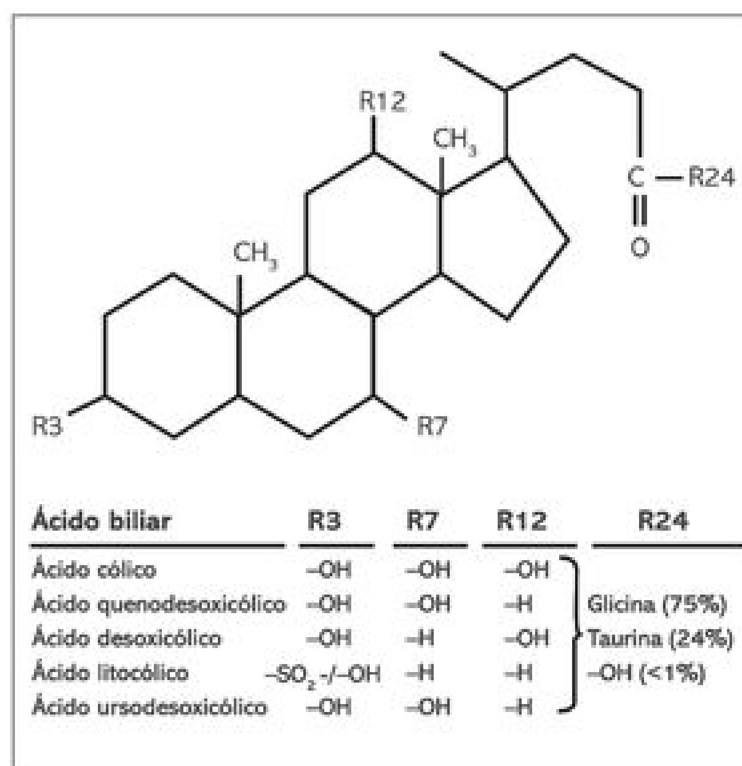


Figura 1. Composição da bile e dos cálculos biliares.
Fonte: Prof. Dr. Aderson de Moura Damião – Bases fisiológicas da gastrologia (FMUSP), 2012.



Ácido biliar	R3	R7	R12	R24
Ácido cólico	–OH	–OH	–OH	Glicina (75%) Taurina (24%) –OH (<1%)
Ácido quenodesoxicólico	–OH	–OH	–H	
Ácido desoxicólico	–OH	–H	–OH	
Ácido litocólico	$-SO_2$-/–OH	–H	–H	
Ácido ursodesoxicólico	–OH	–OH	–H	

Figura 2. Estrutura química dos ácidos biliares.
Fonte: Goodman et al., 1996.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

35

MOTILIDADE INTESTINAL

INTRODUÇÃO

A farmacologia da motilidade intestinal foca-se no tratamento da diarreia e da constipação e aborda os fármacos pró-cinéticos.

CONSTIPAÇÃO – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM LAXATIVOS

Nos pacientes constipados, há redução da frequência de evacuação (até três vezes por semana é considerado "normal"), aumento da dificuldade/esforço de evacuação, fezes de pequeno volume e ressequidas ou sensação de evacuação incompleta. Embora haja várias drogas para o tratamento da constipação, é essencial o tratamento não farmacológico: aumento da ingestão hídrica; maior consumo de fibras; realização de atividade física e reeducação intestinal, sem supressão do reflexo de evacuação. O abuso de drogas laxativas é bastante comum e deve ser desaconselhado.

Os fármacos laxativos possuem outro uso importante: preparo para cirurgias do trato gastrointestinal e procedimentos de imagem, como colonoscopia, retossigmoidoscopia, etc. Deve-se compreender o mecanismo básico de ação de cada laxante, o tempo de latência e o resultado sobre as fezes.

Agentes formadores de massa

Essas drogas são análogas a uma dieta rica em resíduos. Apresentam capacidade higroscópica elevada, ou seja, ao serem integradas no bolo alimentar, levam consigo água, aumentando o bolo fecal e, dessa forma, estimulando o reflexo da evacuação. A latência dessas drogas é de 1 a 3 dias, ou seja, latência longa. As fezes são formadas, sólidas. Exemplos: ágar, metilcelulose, etc.

Agentes estimulantes (irritantes)

Os agentes estimulantes podem levar ao abuso por possuírem latência moderada, de 6 a 12 horas, e formar fezes semilíquidas. Os principais exemplos são: sene (produto natural), fenolftaleína (também utilizado como indicador acidobásico; atualmente crê-se que apresente atividade cancerígena) e bisacodil (sintético). Causam um pequeno processo inflamatório, levando a um aumento de secreções intestinais e de motilidade (modificações no sentido do esvaziamento do conteúdo intestinal). No exame histológico, há o cólon laxativo (ou catártico), em que se encontram alterações morfológicas típicas pelo uso crônico dessas drogas, com evidências de processo inflamatório e até mesmo perda importante da musculatura lisa – alteração trófica do cólon.

Agentes osmóticos

Os laxativos osmóticos são solutos pouco absorvíveis com elevada pressão osmótica, ou seja, levam a um aumento da carga hídrica à luz intestinal – exercem efeito em toda região do trato gastrointestinal que ocorra absorção hídrica (desde o delgado). São de latência curta: 3 a 6 horas. Formam fezes líquidas e são especialmente úteis para o preparo do intestino para exames. Exemplos: manitol, lactulose, sulfatos e hidróxidos de magnésio, etc.

Agentes emolientes e lubrificantes

Há dois agentes importantes: docusato de sódio e glicerina. O docusato de sódio (dioctilsulfossuccinato de sódio) diminui a tensão superficial do bolo fecal, facilitando a hidratação. Análogos do docusato de sódio seriam óleo de amendoim e parafina líquida. A glicerina na forma de supositório tem duas ações: lubrificante e, por ser supositório, estimula o reflexo da evacuação.

DIARREIA – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM ANTIDIARREICOS

A diarreia é um padrão intestinal marcado por evacuação rápida e fezes fluidas, com aumento da frequência de evacuação e da massa. A maioria das diarreias é autolimitada, mas deve-se sempre fazer a terapia de reposição oral. Há vários agentes que podem ser utilizados, como formadores de fezes e agentes higroscópicos, sequestradores de ácidos biliares (p.ex., colestiramina), salicilato de bismuto e vários outros. Entretanto, é preciso focar nos opiáceos.

Opiáceos*

Os opiáceos agem em receptores opioides (subtipo μ, principalmente) levando a uma inibição neuronal mediada por redução de cAMP via proteína G inibitória. Vale lembrar que o sistema nervoso entérico, considerado um ramo do sistema nervoso autônomo, é altamente complexo. O uso de opioides, portanto, leva a uma lentificação do trânsito intestinal, aumentando ainda o tônus de vários esfíncteres. Há dois exemplos de destaque: loperamida e difenoxilato.

Nota: não utilizar opiáceos no tratamento de cólica biliar, pois, embora aliviem a dor, promovem fechamento do esfíncter de Oddi, aumentando a pressão nos ductos biliares.

Loperamida

A loperamida é um opioide que apresenta apenas ação no trato gastrointestinal, não no SNC. Dessa forma, não causa dependência e não leva ao abuso. É uma boa droga antidiarreica.

Difenoxilato

O difenoxilato (e seu metabólito, a difenoxina) são antidiarreicos semelhantes à loperamida. No entanto, apresentam certa ação central e, portanto, apresentam potencial de abuso. Dessa forma, as preparações contêm pequena dose de atropina (baixas o suficiente para não apresentarem efeito sobre a motilidade gastrointestinal), que promove xerostomia, visão borrada, etc. A intenção desse tratamento é evitar o abuso por causar efeitos antimuscarínicos.

RACECADOTRILA

A racecadotrila é um inibidor de encefalinase que mostrou redução do tempo de diarreia decorrente de uma gastroenterocolite aguda. Previne a degradação de opioides endógenos (encefalinas), reduzindo a secreção de água e eletrólitos no TGI.

FÁRMACOS PRÓ-CINÉTICOS

Embora a acetilcolina seja o principal neurotransmissor envolvido na contratilidade intestinal, as drogas pró-cinéticas agem a montante. Há três classes principais: antagonistas dopaminérgicos, agonistas serotoninérgicos e motilídeos.

Antagonistas dopaminérgicos

A dopamina está presente em quantidades significativas no trato gastrointestinal e tem efeito inibitório sobre a motilidade, incluindo redução das pressões do esfíncter esofágico inferior (EEI) e intragástrica. Dessa forma, os antagonistas dopaminérgicos são úteis na motilidade intestinal, com o efeito adicional de agirem no CTZ (mais informação no Capítulo 37 – "Eméticos e antieméticos") aliviando náuseas e vômitos. Há duas drogas principais: metoclopramida e domperidona.

A metoclopramida (Plasil®) é um antagonista dopaminérgico utilizado em pacientes com refluxo

* A utilização de opiáceos no tratamento da diarreia aguda é contraindicado, pois reduz o *clearance* de toxinas.

gastroesofágico, gastroparesia, náuseas e vômitos. Os principais efeitos colaterais são extrapiramidais: distonias, parkinsonismos, discinesia tardia e galactorreia (inibição do efeito da dopamina sobre a liberação de prolactina).

A domperidona é um antagonista de receptor D2 dopaminérgico com menos efeitos colaterais do que a metoclopramida, por ter menor capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica. O uso clínico é o mesmo.

Agonistas serotoninérgicos

A serotonina tem efeito importante na motilidade e na secreção intestinais. O receptor 5-HT3 está envolvido em dor visceral, contração intestinal e secreção de água e cloreto. A ondansetrona, antagonista 5-HT3, é utilizada como antiemético. O receptor 5-HT4 está envolvido na motilidade intestinal e no efeito antinociceptivo visceral. Prucalopride e tegaserod são agonistas 5-HT4 e pró-cinéticos. Cisapride é um agonista em receptores 4 e antagonistas em receptores 3.

Motilídeos

Os motilídeos apresentam o mesmo efeito da motilina, hormônio associado com o complexo motor migratório. Os efeitos da motilina podem ser mimetizados por macrolídeos (p.ex., eritromicina). Usos clínicos: gastroparesia diabética.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
3. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
4. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. Diabetes 2005; 54(7):2212-8.
5. Matheson AJ, Noble S. Drugs 2000; 59(4):829-35; discussion 836-7.

36

ÚLCERAS PÉPTICAS

INTRODUÇÃO

A fisiologia gástrica compreende a digestão mecânica do bolo alimentar e a digestão proteica realizada principalmente pela pepsina, que é uma enzima oriunda da ativação do pepsinogênio, substância secretada pelas células principais presentes no antro e corpo gástrico. O HCl é secretado pelas células parietais (oxínticas) presentes no corpo gástrico. Tanto no corpo como no antro há produção de muco, mas apenas no antro há secreção de gastrina. Deve-se destacar que as células parietais também secretam o fator intrínseco.

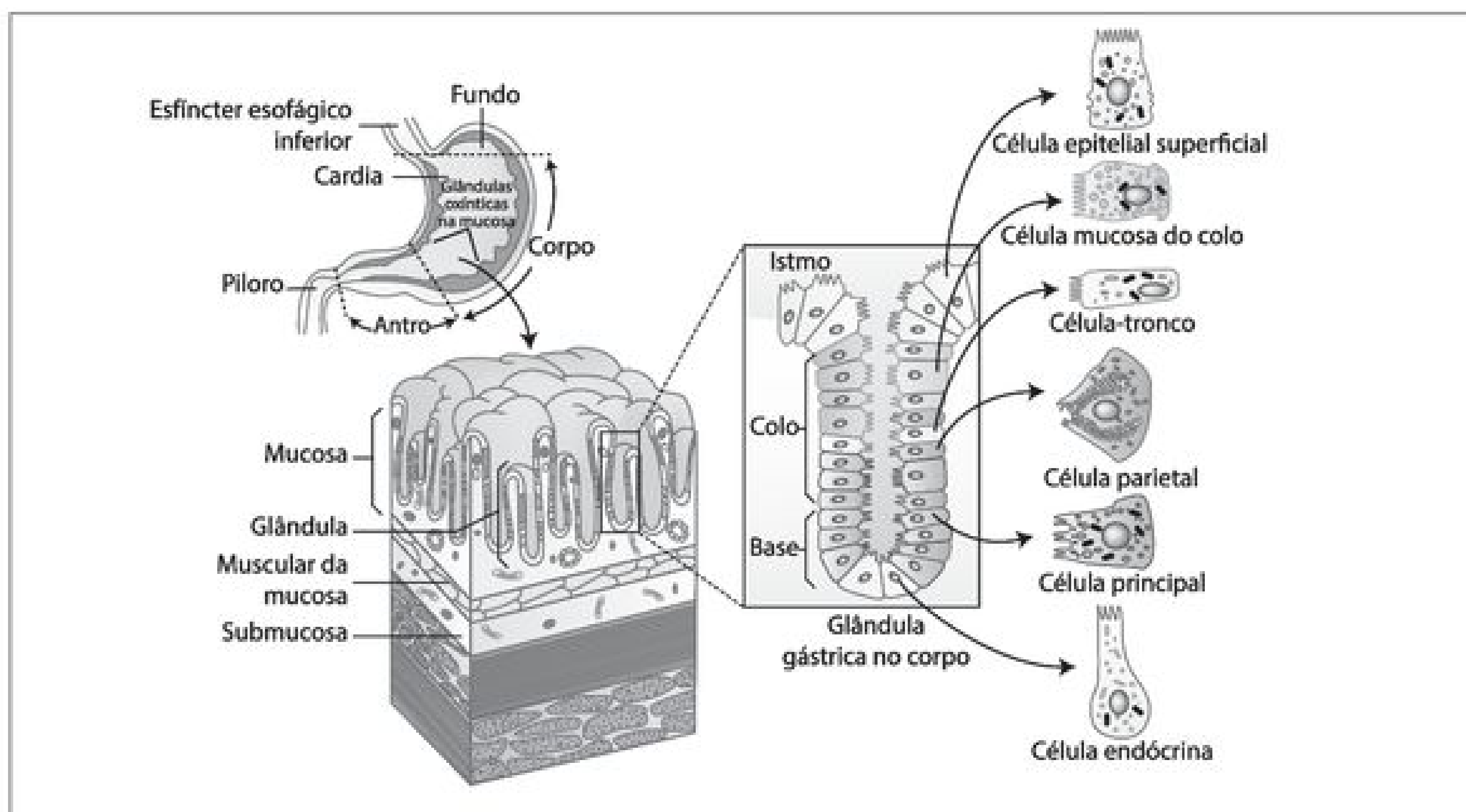


Figura 1. Anatomia e histologia do estômago.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

A célula parietal é rica em mitocôndrias e tubulovesículas, apresentando anidrase carbônica e bomba H^+/K^+. Há dois estados possíveis de secreção de ácido por essas células, havendo inclusive alterações morfológicas: repouso e ativo (estimulado). A fisiologia da secreção de HCl é explicitada na Figura 2. Os pontos principais são o canal de cloreto e o fato de a convergência da secreção de HCl ser a bomba H^+/K^+.

A secreção de ácido é estimulada por vários fatores: acetilcolina (ACh) via receptores M3 (ativa proteína Gq), histamina via receptores H2 (ativa proteína Gs) e gastrina via receptores CCK_B (ativa proteína Gq). A secreção de ácido é inibida (via proteína Gi) por somatostatina e prostaglandina (PGE2) em receptor EP3. A célula enterocromafim (ECL) tem receptores para gastrina e para ACh e é responsável pela secreção de histamina, mais importante estimulador para secreção de ácido. O gânglio parassimpático intramural apresenta receptores M1 de ACh e é responsável pela estimulação de células parietais, ECL, células G (produtoras de gastrina) e células D (produtoras de somatostatina – mecanismo de controle da secreção ácida). A Figura 4 auxilia na compreensão da fisiologia da secreção ácida.

O pepsinogênio, secretado pelas células principais do corpo gástrico, transforma-se em pepsina em pH ácido (pH ótimo de conversão: 3,0 a 3,5). A pepsina autocatalisa a própria síntese. No duodeno, ela é inativada em razão do pH elevado (maior que 5) decorrente da secreção de bicarbonato pelo pâncreas exócrino.

O epitélio gástrico é protegido desse pH baixo e da pepsina por uma barreira mucosa e bicarbonato. Dessa forma, pode-se concluir que as células gástricas não são resistentes aos ácidos, mas protegidas. Na glândula gástrica, há uma camada de muco feita por células secretoras de muco; como o ácido é secretado em jato, embora seja consumido, a maior parte atravessa essa camada e chega à luz. A secreção de muco e bicarbonato é estimulada por ACh e prostaglandinas (PGI2) via receptor EP3. A secreção de muco é dependente de fluxo sanguíneo, portanto, qualquer substância que altere o fluxo gástrico altera a barreira (p.ex., álcool, cafeína, tabaco, isquemia, estresse, AINE, etc.).

MODELOS EXPERIMENTAIS DE ÚLCERAS

A úlcera ocorre por um desbalanço entre os fatores agressores (pepsina e HCl) e os mecanismos de defesa (barreira de muco e secreção de bicarbonato). As úlceras gástricas normalmente ocorrem por falha na barreira mucosa, associadas à infecção pelo *Helicobacter pylori*. As úlceras duodenais normalmente ocorrem por excesso de secreção de ácido (e pepsina). As úlceras esofágicas ocorrem por refluxo.

Para melhor compreender as úlceras, há modelos experimentais que produzem úlceras. De forma sim-

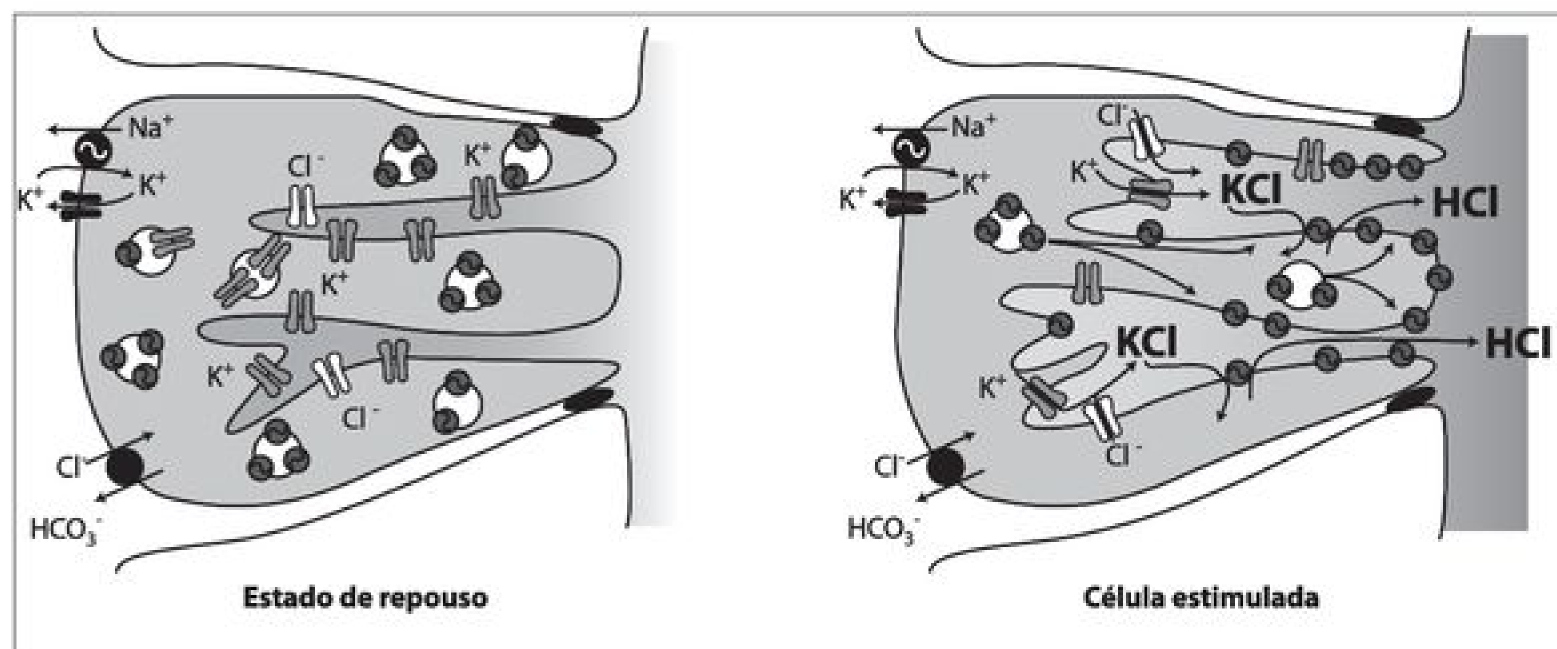
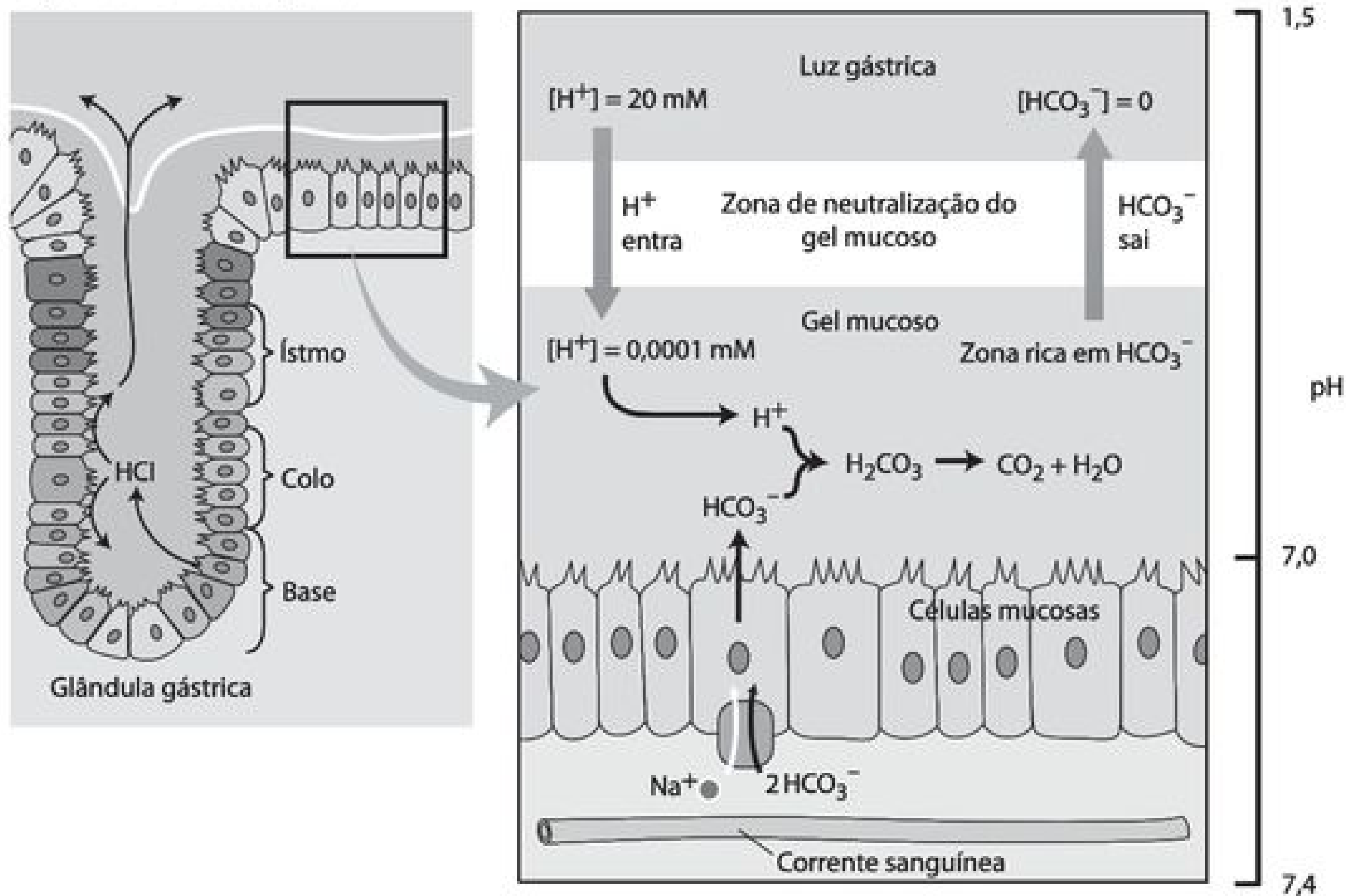


Figura 2. Estados possíveis de secreção de ácido pelas células parietais.
Fonte: Heitzmann e Warth, 2008.

Figura 3. Mecanismo de secreção de ácido pela célula parietal.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

Figura 4. Fatores que influenciam a secreção ácida.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

Superfície normal do epitélio



Barreira mucosa danificada

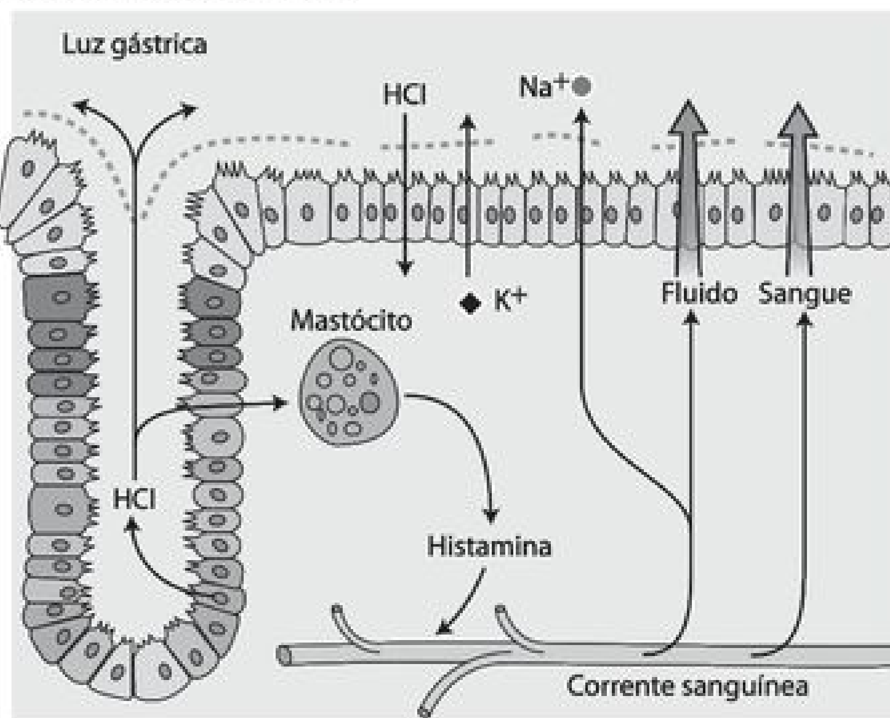


Figura 5. Barreira mucosa e de bicarbonato no estômago.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

plificada, qualquer situação estressante, pela liberação de histamina, é capaz de gerar úlceras pépticas: deixar um rato em geladeira por 2 horas; amarrá-lo por 24 horas. No entanto, há três modelos consagrados de úlcera péptica em animais de experimentação e um modelo *in vitro*:

1. *Shay rat* – incisão abdominal com ligadura duodenal. Esperar 24 horas para aparecimento da úlcera péptica. Mecanismo: com a ligadura duodenal, o suco gástrico fica concentrado no estômago.
2. Injeção de substância anti-inflamatória em rato – injeta-se intraperitonealmente fenilbutazona (butazolidina), anti-inflamatório não esteroidal (AINE). Esperar 24 horas para aparecimento da úlcera péptica. Mecanismo: a droga inibe a COX (cicloxigenase), enzima responsável pela formação de prostaglandinas. As prostaglandinas E2 e I2 estão envolvidas na fisiologia gástrica: inibição da secreção gástrica e produção de muco, respectivamente. Dessa forma, há formação das úlceras. Atualmente, crê-se que os AINE lesem a mucosa gástrica provocando sangramentos por vários mecanismos: lesão direta, redução do fluxo sanguíneo, redução da secreção de muco e bicarbonato, redução da agregação plaquetária, redução da angiogênese, aumento da aderência leucocitária.
3. Injeção de histamina em cobaia – ao injetar histamina, em poucos minutos o cobaia morre por choque anafilático, não havendo tempo de formar a úlcera. Por receptor H1, a histamina causa broncoconstrição intensa; por receptor H2, estimula a produção da úlcera (secreção de ácido). Dessa forma, deve-se utilizar uma droga antagonista de receptor H1 (p.ex., prometazina/fenergan; difenidramina; hidroxizine) antes de se injetar a histamina no cobaia.
4. Modelo *in vitro* – em quatro tubos de ensaio, colocam-se água e ovalbumina. No primeiro tubo de ensaio, adiciona-se 0,5 mL de HCl 1 N; no segundo tubo, 0,5 mL de solução de pepsina; no terceiro tubo, 0,5 mL de HCl 1 N e pepsina; e, no quarto tubo, 0,5 mL de HCl 1 N e pepsina sobre uma camada de sucralfate. Observe na Figura 7 que houve degradação da ovalbumina apenas nos tubos 2 e 3, sendo mais intenso em 3. Daí, conclui-se que apenas acidez não forma úlcera péptica (senão, seria úlcera ácida), que a pepsina tem atividade maior em pH ácido e que o sucralfato protege a mucosa gástrica.

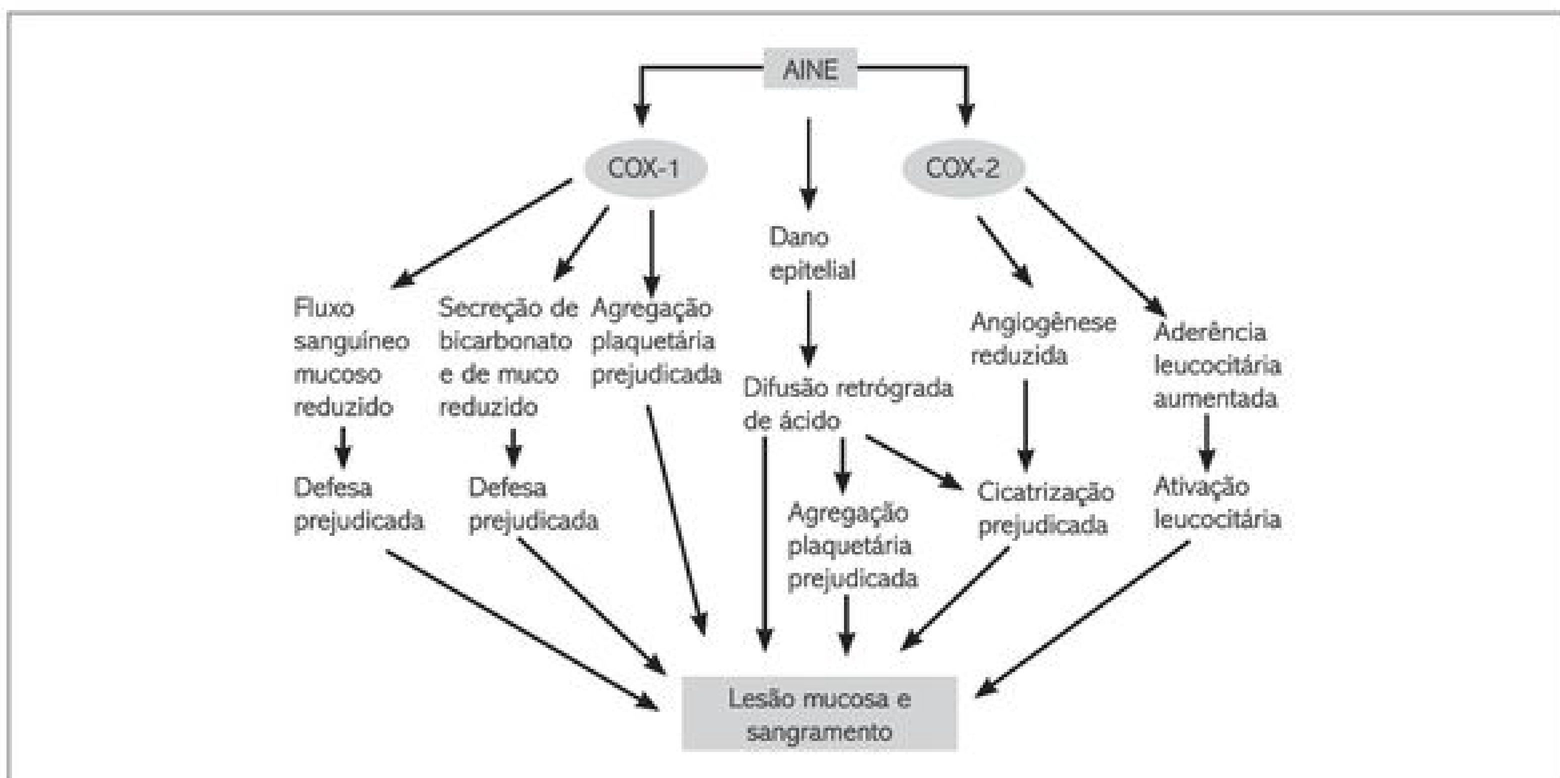


Figura 6. Mecanismo de lesão da mucosa gástrica por AINE.
Fonte: Wallace, 2008.

FARMACOTERAPIA DA ACIDEZ GÁSTRICA, DE ÚLCERAS PÉPTICAS E DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

O tratamento da acidez gástrica e das úlceras pépticas geralmente segue um esquema simples, embora haja diversas drogas que modulem a fisiologia gástrica. Além das drogas, é importante aplicar o tratamento não farmacológico, como alterações da dieta. No caso de úlceras esofágicas e de refluxo gastroesofágico, são necessárias outras mudanças, como não se deitar logo após ingestão de alimentos, elevar a cabeceira da cama, etc. Em caso de complicação, como as úlceras perfuradas, a cirurgia não pode ser descartada.

A Figura 9 sintetiza os vários fármacos que atuam sobre a acidez gástrica. São eles: inibidores de bomba de próton, antagonistas de receptor H_2, agentes que aumentam a defesa da mucosa (prostaglandinas, sucralfate, carbenoxalona e bismuto), antiácidos, antimuscarínicos e drogas contra *H. pylori*. Além dessas, há outras drogas, como os antagonistas de receptor CCK2 (local de ação da gastrina) – proglumide – e drogas utilizadas em outros países, mas sem grandes estudos comprovando sua eficácia.

Inibidores de bomba de próton

Os inibidores de bomba de próton (IBP) são as principais drogas no tratamento de úlceras pépticas, pois bloqueiam a via final de secreção de ácidos. Em doses típicas, os IBP diminuem de 80 a 95% a secreção basal e estimulada de ácido. Há várias drogas dentro dessa classe, sendo a mais conhecida o omeprazol. Todas apresentam propriedades farmacocinéticas parecidas e eficácia equivalente em doses comparáveis. São, na verdade, pró-drogas, ou seja, precisam ser metabolizadas para exercerem ação. O mecanismo de ação é a ligação irreversível à bomba de próton (H^+/K^+-ATPase), promovendo supressão da secreção ácida prolongada (de 24 a 48 horas) mesmo que a meia-vida da droga seja curta (de 0,5 a 2 horas). Importante: a droga deve ser absorvida e ir do sangue para a célula parietal.

A administração pode ser por VO ou EV e, idealmente, ocorrer 30 minutos antes das refeições. Demo-

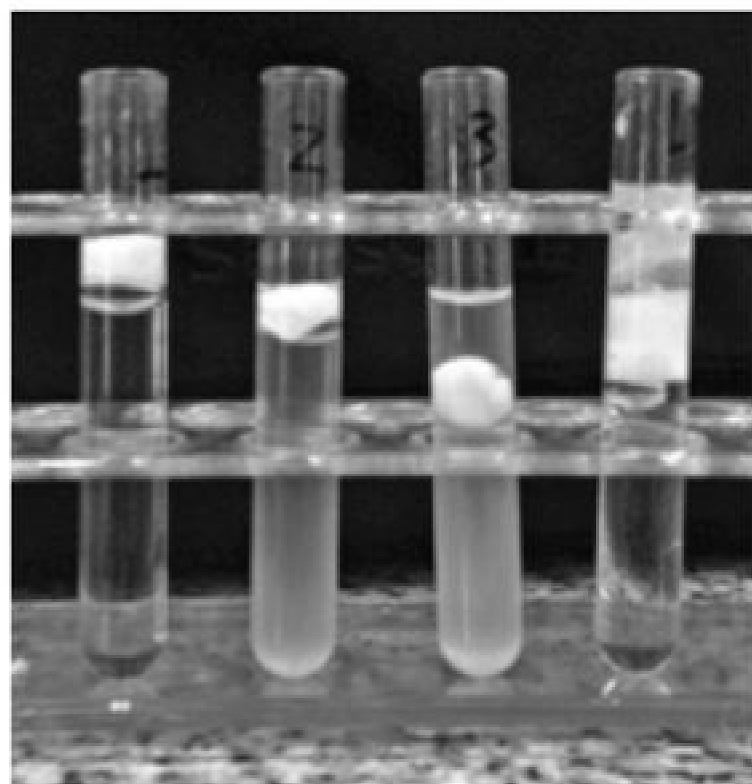


Figura 7. Modelo *in vitro* de úlcera gástrica.
Fonte: André Silva Franco (ICB-USP), 2013.

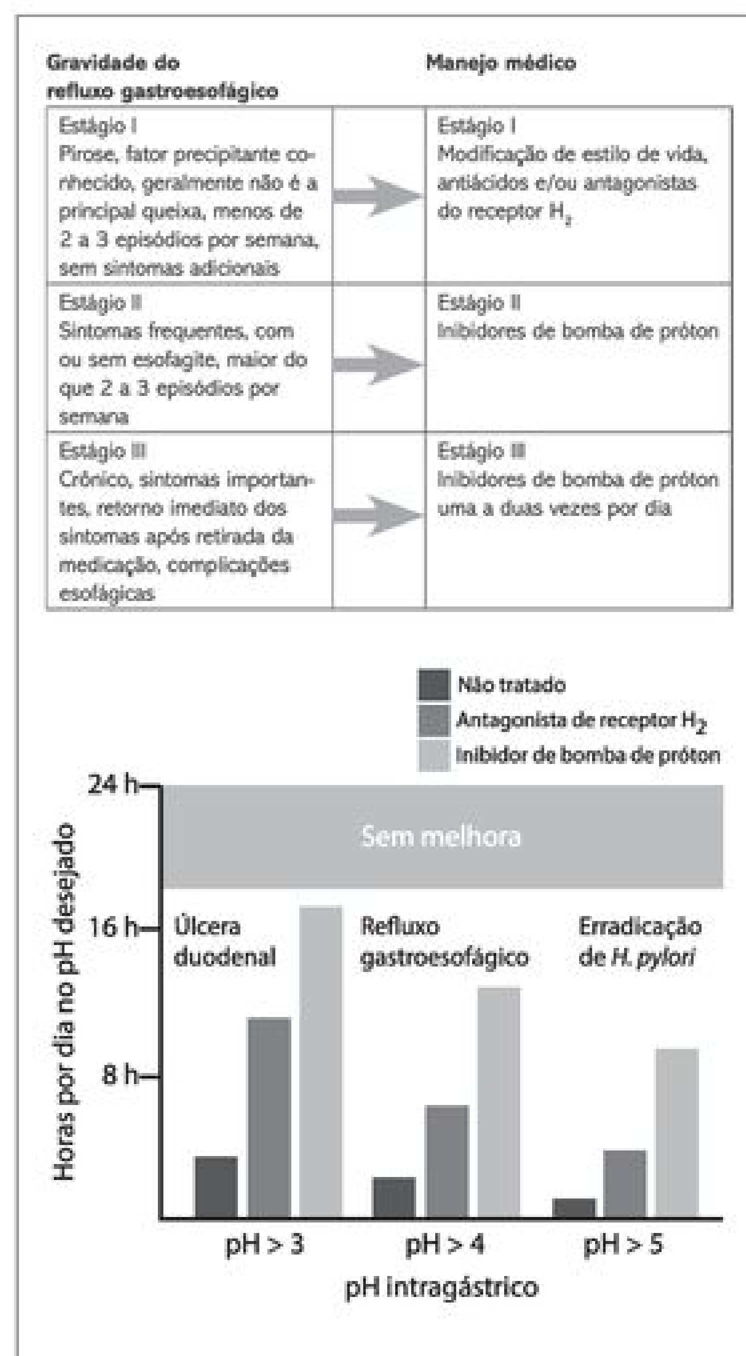


Figura 8. Reação do refluxo gastroesofágico – classificação e manejo clínico.
Fonte: Goodman et al., 1996.

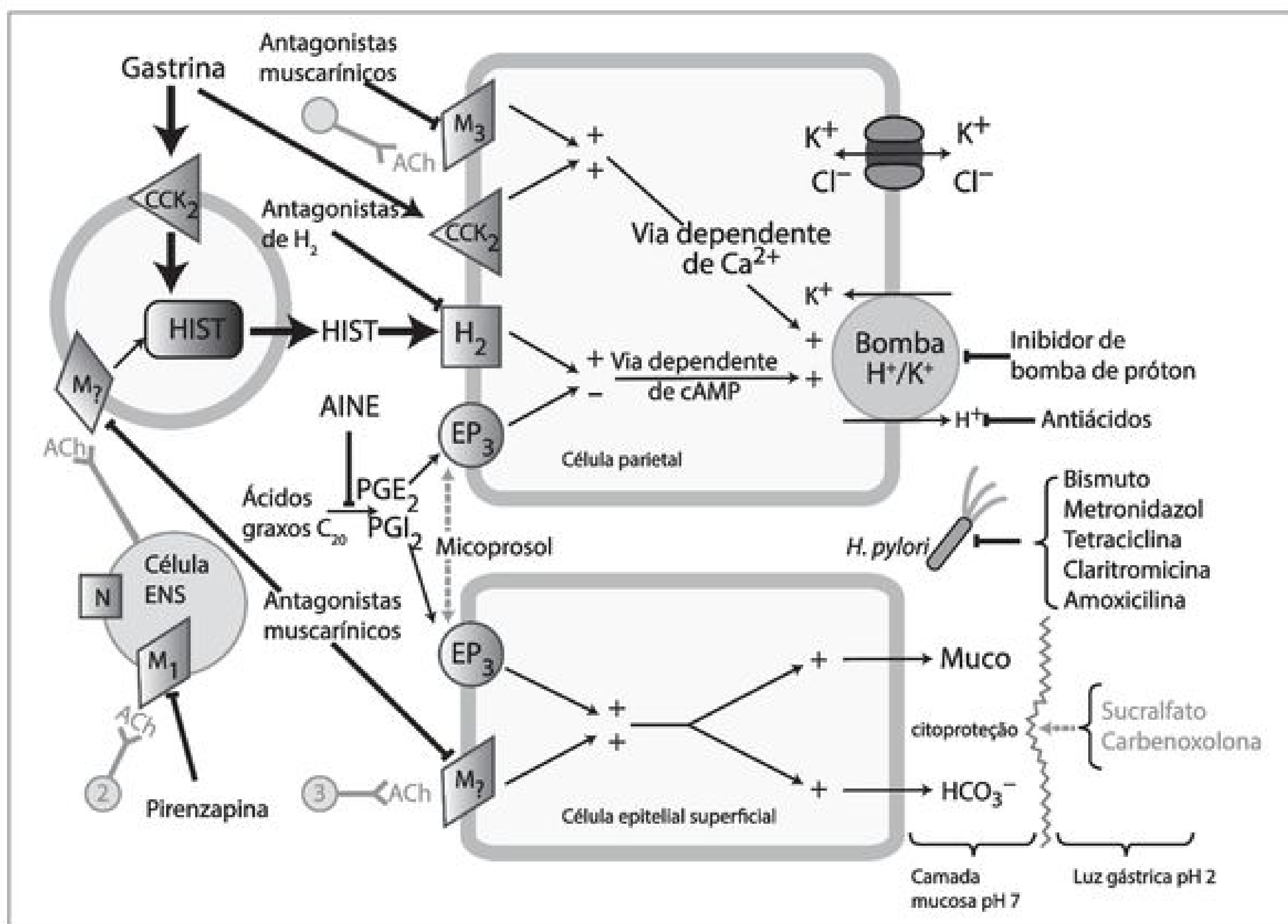


Figura 9. Local de ação dos fármacos contra úlcera péptica.
Fonte: Goodman et al., 1996.

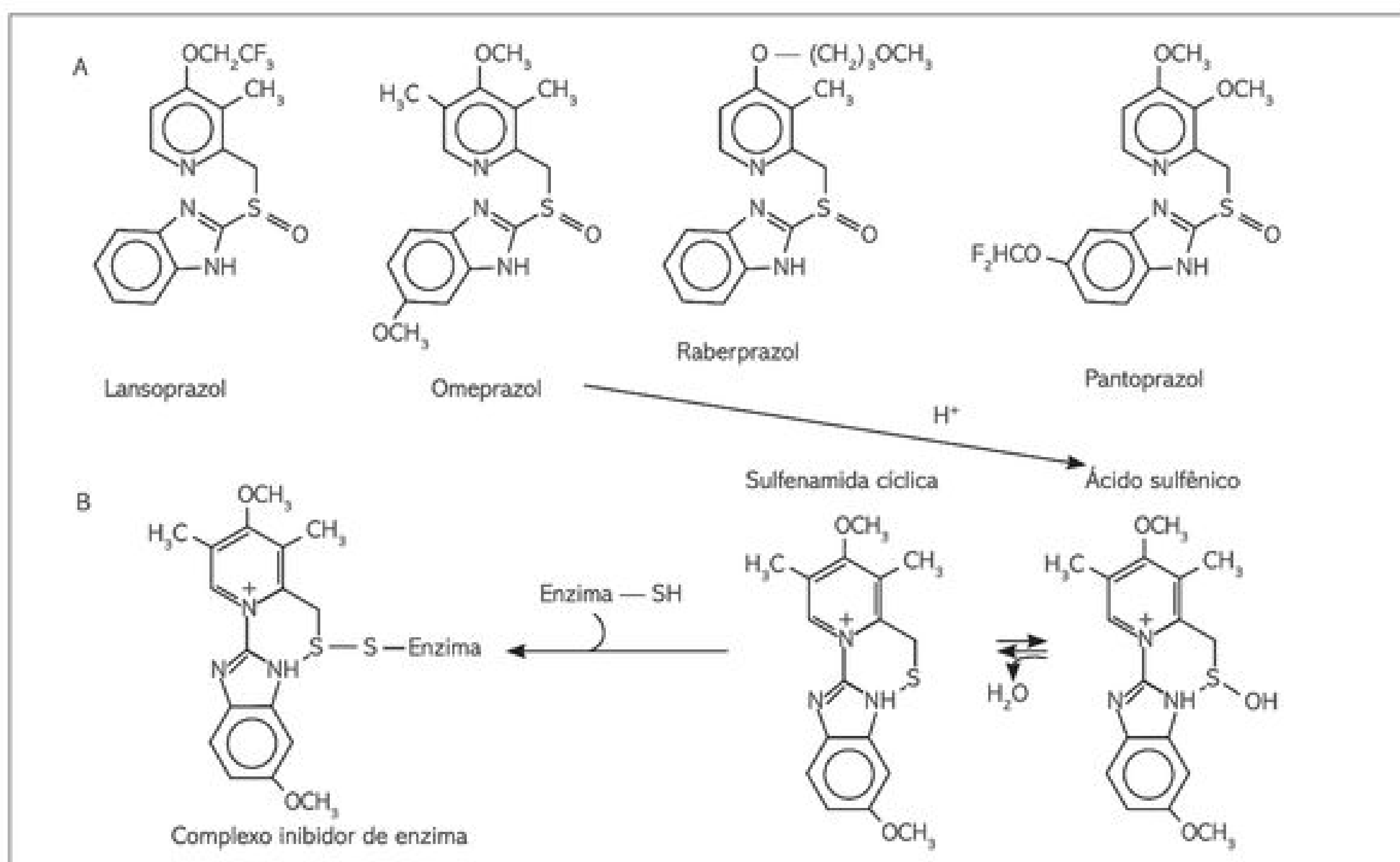


Figura 10. Estrutura química dos inibidores de bomba de próton.
Fonte: Goodman et al., 1996.

ra cerca de 2 a 5 dias para inibir 70% das bombas em estado estacionário. Os principais efeitos colaterais são: náusea, dor abdominal, constipação, flatulência e diarreia. É importante destacar que o tratamento crônico reduz a absorção de vitamina B12, podendo reduzir também a absorção de outras drogas (p.ex., cetoconazol, ampicilina e sais de ferro).

Antagonistas de receptor H_2

Os antagonistas de receptor H_2 competem com a histamina pelo receptor H_2 das células parietais localizado na membrana basolateral. Há quatro drogas dentro dessa classe, sendo que há variações farmacocinéticas e de efeitos colaterais. São menos potentes do que os IBP, mas ainda reduzem em 70% a secreção ácida. O uso principal é para reduzir a secreção ácida basal, ou seja, secreção noturna de ácido – utilidade para úlceras duodenais. Os principais efeitos colaterais são: diarreia, cefaleia, fadiga, mialgia e constipação. Especificamente para a cimetidina, em elevadas doses, reduz a ligação da testosterona ao receptor de androgênio e inibe a CYP que hidroxila estradiol – pode provocar galactorreia e ginecomastia em mulheres, redução da contagem de espermatozoides e impotência em homens.

Agentes que aumentam a defesa da mucosa

Diferentemente dos IBP e dos antagonistas de receptor H_2, esses agentes aumentam a defesa da mucosa, dificultando a destruição pela pepsina e acidez elevadas. Podem-se considerar quatro drogas dentro dessa classe: análogos de prostaglandinas, sucralfato, carbenoxalona e bismuto.

Análogos de prostaglandinas

Dentre os análogos de prostaglandina, o misoprostol é utilizado, pois é um análogo da PGE1. A PGE2 e a PGI2 são as principais sintetizadas pela mucosa gástrica: a primeira inibe a secreção de ácido e a segunda estimula a secreção de muco e bicarbonato, sendo esses o mecanismo de ação do misoprostol, que, embora seja um análogo de PGE1, exerce efeito sobre o mesmo receptor EP3. É capaz de inibir de 85 a 95% a secreção basal de ácido e de 75 a 85% a secreção estimulada de ácido. O principal efeito colateral é a diarreia, com ou sem dor abdominal. É indicado para prevenir lesão da mucosa induzida por AINE, mas é raramente utilizado em razão do efeito colateral e da inconveniência de se tomar 4 vezes por dia. É contraindicado em gestantes, porque pode induzir ao aborto, e em pacientes com doença inflamatória intestinal, pois exacerbam a doença.

Sucralfato

O sucralfato foi apresentado no modelo *in vitro* de úlcera péptica. É composto por um polímero de sacarose e hidróxido de alumínio. Em pH < 4, ocorre polimerização com formação de uma substância viscosa e aderente que dura até 6 horas após uma única dose. Além disso, acredita-se que estimule a produção local de prostaglandinas e fatores de crescimento epidermal. Deve ser administrado 1 hora antes das refeições. O principal efeito colateral é a constipação, devendo ser evitado em pacientes com insuficiência renal, em razão do acúmulo de alumínio. Diminui a absorção de algumas drogas.

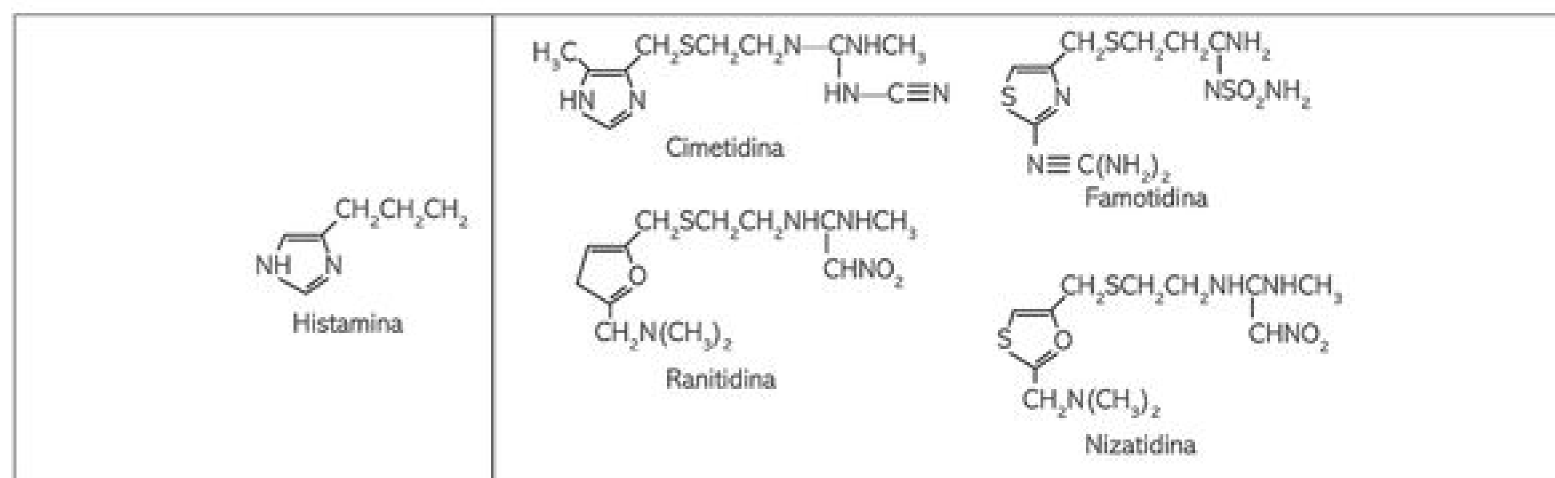


Figura 11. Estrutura química dos antagonistas de receptor H_2.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Carbenoxalona

O mecanismo de ação da carbenoxalona não está bem esclarecido, mas sabe-se que essa droga altera a composição e a quantidade de mucina. Infelizmente, inibe o tipo 1 da isozima da desidrogenase 11beta-hidroxisteroide, que protege o receptor mineralocorticoide de ser ativado por cortisol no nefro distal – causa hipocalemia e hipertensão.

Bismuto

O bismuto (quelato de bismuto) é usado em combinação de regimes para tratamento de *H. pylori*. Tem efeito tóxico sobre o bacilo e pode prevenir sua aderência à mucosa ou inibir suas enzimas proteolíticas, além de apresentar propriedades protetoras da mucosa. Contraindicado em pacientes com redução do *clearance* de creatinina, pois concentrações elevadas de bismuto podem resultar em encefalopatia.

Antiácidos

Os antiácidos são uma maneira simples de tratar os sintomas de secreção gástrica ácida excessiva. Neutralizam o ácido diretamente, promovendo, ainda, inibição da atividade da pepsina, que geralmente cessa ao redor de pH = 5. Administrando-se por tempo suficiente, podem-se curar úlceras duodenais, porém são menos efetivos para úlceras gástricas. Os mais comuns são sais de magnésio e alumínio. Os sais de magnésio causam diarreia, enquanto os sais de alumínio causam constipação. Dessa forma, a mistura dos dois sais pode preservar a motilidade intestinal.

Nota: alginatos aumentam a viscosidade e a aderência do muco para a mucosa esofágica, formando, dessa forma, uma camada protetora. A simeticona (Luftal®) é um agente utilizado para tratamento de gases com o intuito de reduzir flatulências e borborigmos.

Antimuscarínicos

Os antimuscarínicos bloqueiam a estimulação colinérgica para a secreção gástrica. Via receptores M3, a célula parietal é estimulada pela ACh para secretar ácido. Via receptores M1, no gânglio intramural colinérgico, há estímulo para o neurônio pós-ganglionar. Dessa forma, antimuscarínicos específicos para receptores M1 (pirenzepina) reduzem a secreção gástrica em até 50% com menos efeitos colaterais do que os não específicos, como a atropina, que apresenta vários efeitos colaterais (p.ex., xerostomia e midríase), sendo mais utilizada para reduzir o esvaziamento gástrico, retendo o ácido no estômago.

Eliminação de *Helicobacter pylori*

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-negativa que coloniza o epitélio gástrico em diversas pessoas induzindo à inflamação crônica da mucosa gástrica. É capaz de sobreviver ao ambiente ácido estomacal graças a sua enzima urease, que converte ureia presente no suco gástrico em amônia (básica) e gás carbônico. Além disso, reduz a secreção de somatostatina e, por aumentar o pH, estimula a célula G. Esses dois fatores culminam em uma maior secreção de gastrina, que promove proliferação da célula parietal com maior secreção de ácido. Isso predispõe à formação de úlceras duodenais, pois não há barreira mucosa no duodeno. Outro ponto-chave do *H. pylori* é a carcinogênese. Dessa forma, quando identificado em procedimentos endoscópicos, deve ser devidamente tratado.

Há vários regimes de drogas para tratar a infecção por essa bactéria, sendo as principais drogas: inibidor de bomba de próton, amoxicilina, claritromicina, bismuto, tetraciclina e metronidazol.

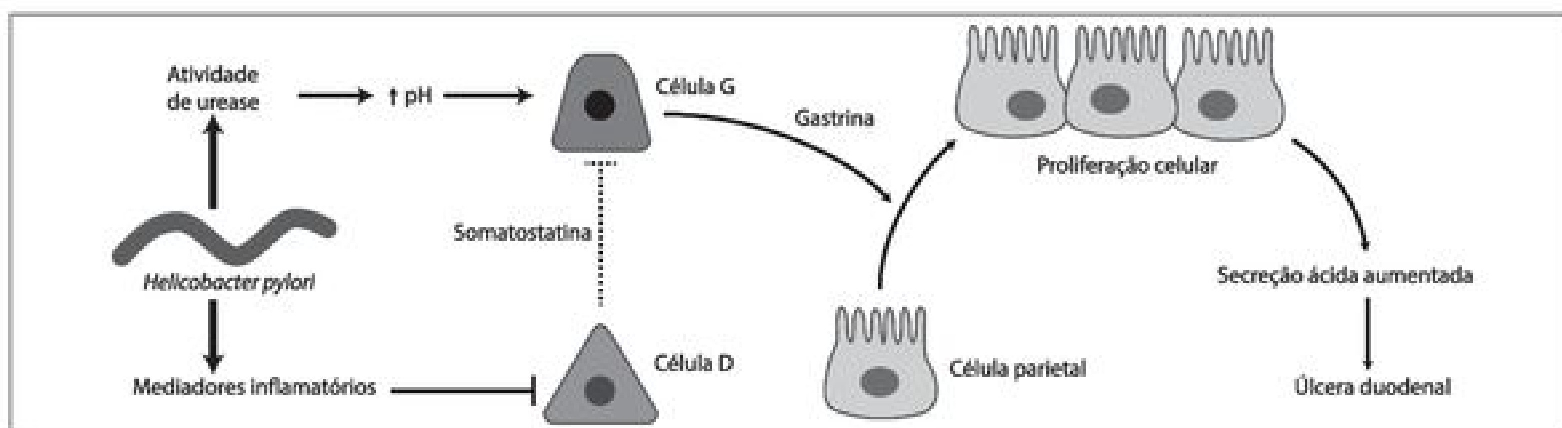


Figura 12. Alterações mediadas pelo *Helicobacter pylori*.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

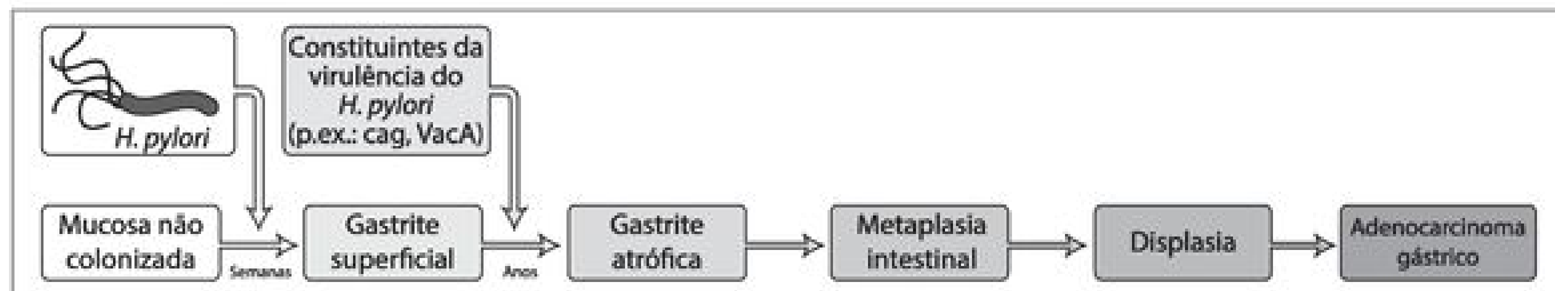


Figura 13. Papel do *H. pylori* na fisiopatologia do adenocarcinoma gástrico.
Fonte: Peek Jr. et al., 2010.

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. Physiol Rev 2008; 88(3):1119-82.
5. Peek Jr RM, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in Helicobacter pylori-induced gastric malignancy. Physiol Rev 2010; 90(3):831-58.
6. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev 2008; 88(4):1547-65.

37

EMÉTICOS E ANTIEMÉTICOS

INTRODUÇÃO

Vômito, geralmente, é precedido por descargas simpática e parassimpática (intensa salivação, sudorese, taquicardia e taquipneia, midríase, ânsias e quedas de pressão arterial). Antes do vômito, em algumas patologias, há um ciclo de ânsias composto por: 1) antiperistalse (jejuno distal); 2) propulsão do conteúdo luminal na direção cefálica; 3) relaxamento do piloro; 4) contrações fortes antrais; 5) inspiração profunda e contração do músculo abdominal; 6) relaxamento do esfincter esofágico inferior; 7) gradiente de pressão do abdome ao tórax. O vômito, propriamente dito, é composto por: 1) pré-ejeção – relaxamento gástrico e retroperistaltismo; 2) esforço para vomitar – contração dos músculos abdominais com a glote fechada; 3) ejeção – contração dos músculos abdominais, intercostais.

A zona quimiorreceptora bulbar (CZT – *chemoreceptor trigger zone*; zona de gatilho) está situada fora da barreira hematoencefálica e apresenta receptores H1, colinérgicos, dopaminérgicos, 5-HT3, de estrogênio, digitálicos, nicotínicos e vários outros. O centro do vômito, localizado no bulbo, é responsável pela parte motora do processo. Recebe aferências de CTZ, labirinto, sistema nervoso central (SNC), orofaringe, aparelho digestivo, dor (do aparelho digestivo, gônadas e aparelho urinário). As eferências do centro do vômito são: X par, nervo frênico e nervos espinais.

EMÉTICOS

Os eméticos são utilizados nas intoxicações exógenas agudas. Há contraindicação de provocar a êmese nas seguintes situações: soda cáustica e outras substâncias corrosivas (vômito provocará mais lesão ao esôfago), coma (sem reflexo – pneumonite aspirativa), substâncias estimulantes do SNC (eméticos também estimulam o SNC) e derivados do petróleo (substâncias voláteis).

Há duas drogas principais que induzem ao vômito: xarope de ipeca e apomorfina, que são explicitados na Tabela 1. Além dessas duas, é possível utilizar o estímulo direto da orofaringe, água morna ("chá preto sem açúcar") e meio copo de detergente sem amoníaco (p.ex., meio copo de Odd®).

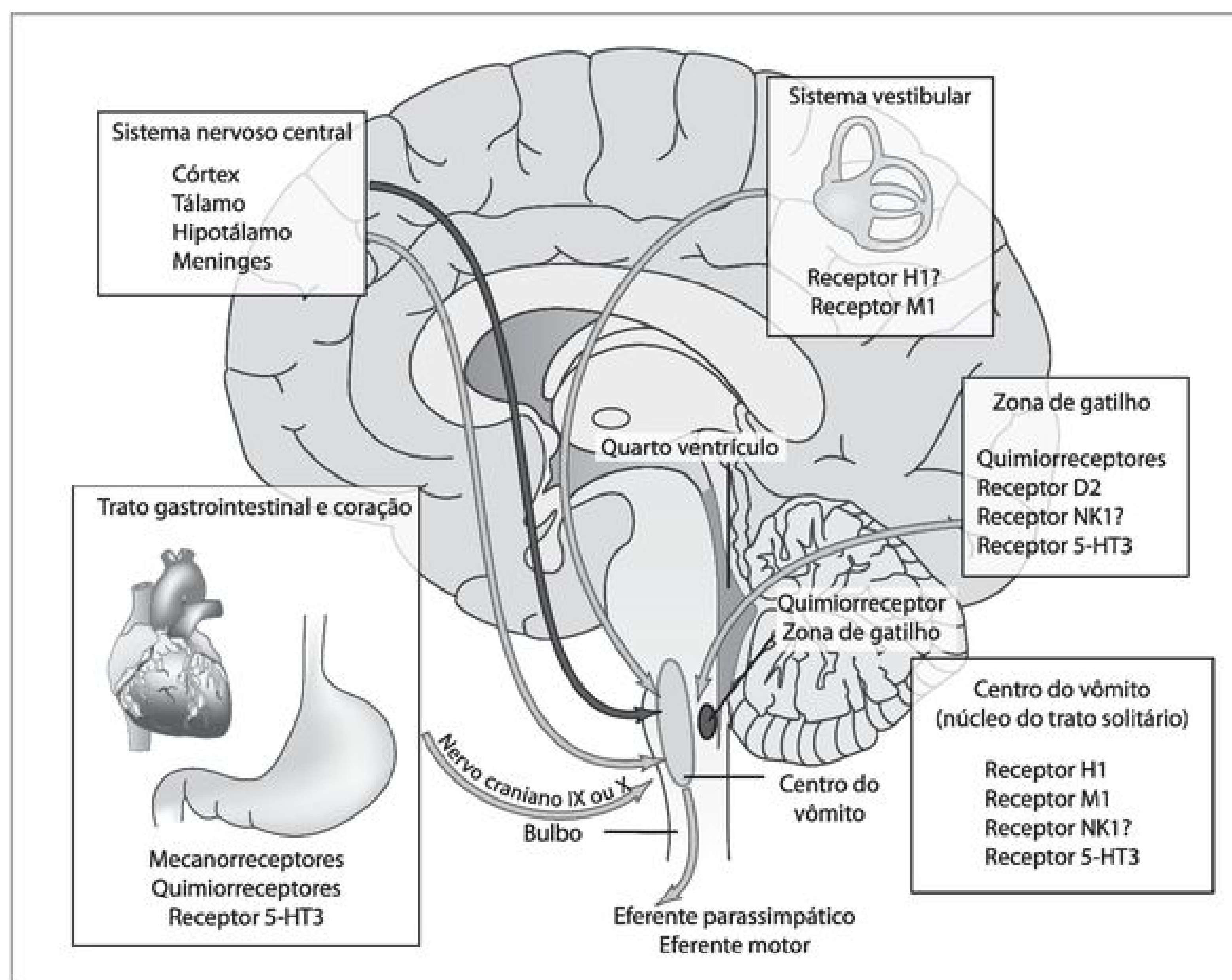


Figura 1. Aferências e eferências envolvidas na ânsia e no vômito.
Fonte: Katzung et al., 2010.

Tabela 1. Drogas eméticas

Substância	Tempo de latência	Administração	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais
Xarope de ipeca	20 a 25 minutos	VO	Irritação do TGI	-
Apomorfina	4 minutos	Subcutânea	Agonista dopaminérgico	Depressão respiratória

TGI: trato gastrointestinal; VO: via oral.

ANTIEMÉTICOS

Há várias drogas antieméticas que agem por vários mecanismos de ação. Geralmente, são classificados pela ação principal em determinado receptor, visto que a maioria não é específica. O principal uso dessas drogas é para cinestoses, náuseas e vômitos decorrentes de movimentos (como estar em um navio) e para as náuseas e os vômitos da quimio e radioterapia. A seguir, são abordados os antagonistas de receptor 5-HT3, antagonistas de receptor dopaminérgico, anti-histamínicos, anticolinérgicos, antagonistas de receptor para substância P, canabinoides, corticoides e vitamina B6.

Anti-H1

Antagonistas H1 são úteis para tratamento das cinestoses e êmese pós-operatória. Agem nas aferências

vestibulares. Exemplos: ciclizina, hidroxizina, prometazina (Fenergan®), dimenidrinato (Dramin®).

Antimuscarínicos

Os antimuscarínicos são utilizados para prevenir e tratar as cinestoses, tendo algum efeito na êmese pós-operatória. Principal exemplo: butilescopolamina (Buscopan®).

Antidopaminérgicos

Há duas classes antidopaminérgicas com ação antiemética: antipsicóticos e pró-cinéticos. Os antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina e outros) são efetivos contra qualquer êmese e náusea, ou seja, são úteis para a êmese da quimioterapia e da radioterapia; há possível efeito sobre soluços incoercíveis. O mecanismo de ação dessas drogas é o bloqueio dos receptores dopaminérgicos, principalmente D2, e daí surgem os efeitos colaterais: parkinsonismo, galactorreia, amenorreia, etc. Os pró-cinéticos (metoclopramida e domperidona) também são bloqueadores D2, mas bem mais fracos, apresentando ainda algum efeito anticolinérgico e anti-histamínico. O principal efeito é aumentar a motilidade gastrointestinal de forma ritmada, sendo útil para tratamento de náuseas fracas e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

Anti-5-HT3

Os antagonistas de receptor 5-HT3 são os antieméticos mais utilizados. São eficazes contra náuseas e vômitos da quimioterapia. A serotonina seria liberada por efeito da quimioterapia no intestino, estimulando a êmese. Além disso, a serotonina no SNC concentra-se principalmente no CTZ. Exemplos: ondansetrona (primeira droga da classe), dolasetrona, granisetrona, etc.

Outros

Além das drogas já apresentadas, há outras que merecem atenção: vitamina B6, antagonistas de substância P, canabinoides e corticoides. A vitamina B6 é utilizada para tratar vômitos incoercíveis da gravidez, por ser uma vitamina e não causar nenhum efeito ao feto. Os antagonistas de substância P, como o aprepipant, são utilizados para tratamento de náuseas e vômitos associados com cisplatina, agem no receptor NK1 (neuroquinina 1) e têm efeito antiemético em náuseas prolongadas.

Os canabinoides, como o dronabinol e o tetraidrocanabinol, são compostos naturais ou sintéticos que não possuem mecanismo de ação totalmente esclarecido, mas acredita-se que estimulem os receptores de canabinoides CB1 em neurônios e ao

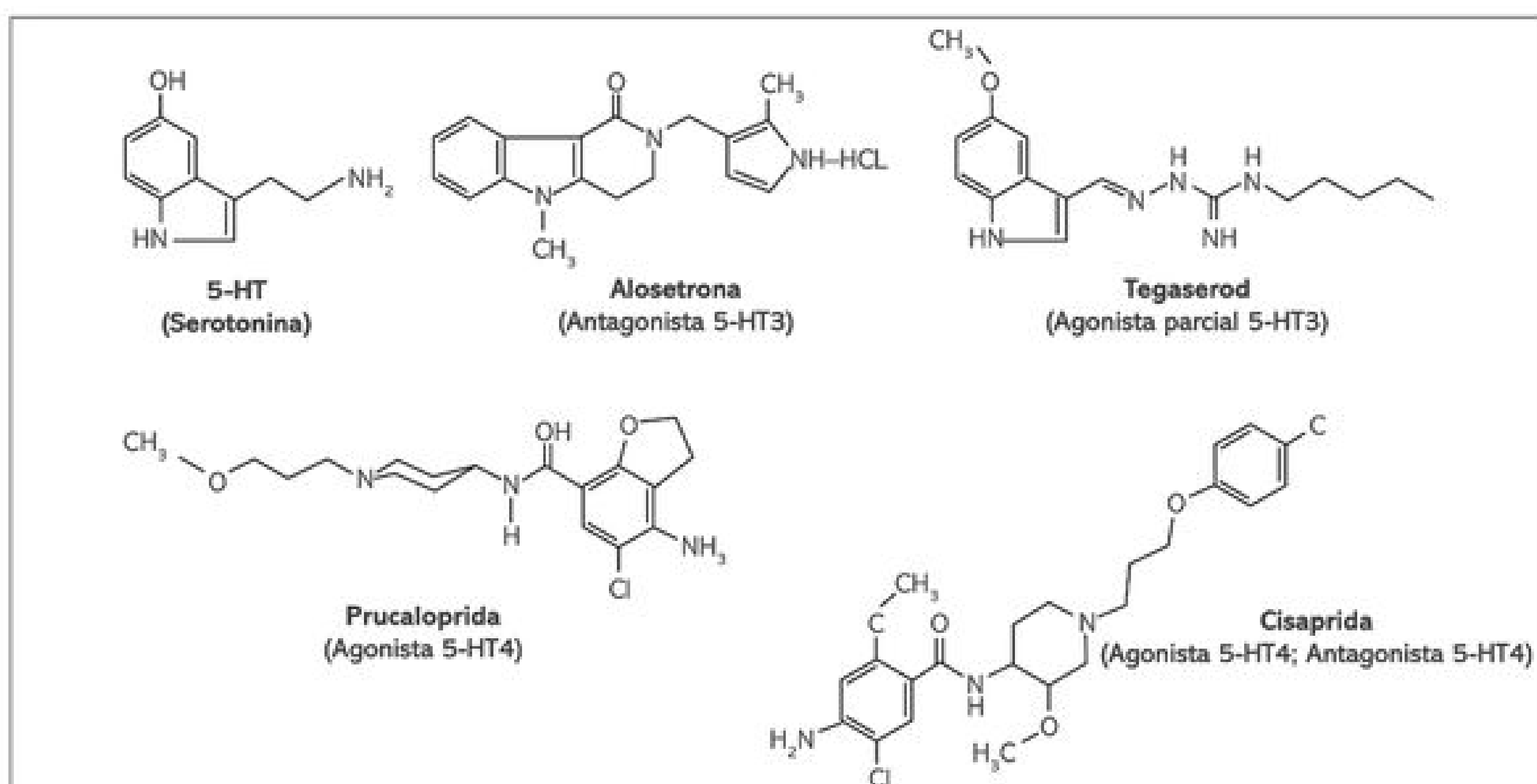


Figura 2. Estrutura química de antieméticos serotoninérgicos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

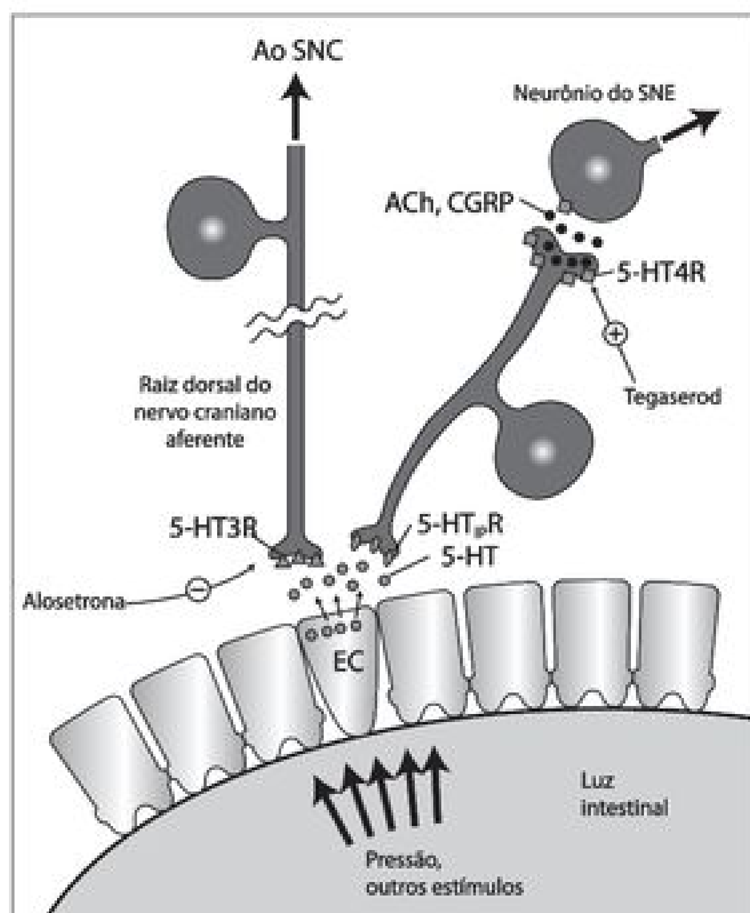


Figura 3. Mecanismo de ação dos anti-5-HT3.
Fonte: Katzung et al., 2010.

redor do centro do vômito. São usados como agentes profiláticos em pacientes recebendo quimioterapia, quando nenhuma outra droga funcionou. Apresentam vários efeitos colaterais: palpitações, taquicardia, vasodilatação, hipotensão, euforia, sonolência, confusão, ansiedade, pânico e hiperêmese. Podem causar sintomas de abstinência. Deve-se atentar que são mais efetivos em suprimir a náusea do que o vômito propriamente dito.

Por fim, os corticoides, como a dexametasona, podem ser utilizados junto com outras drogas, provavelmente suprimindo inflamação peritumoral e produção de prostaglandinas.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
3. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008; 358:2482-94.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
5. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
6. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. N Engl J Med 2014; 370(23):2219-27.

Tabela 2. Drogas antieméticas

Mecanismo de ação	Nome/classe	Uso	Efeitos colaterais
Anti-H1	Prometazina Dimenidrinato	Cinestoses	Sonolência
Anti-ACh (antimuscarínicos)	Butilescopolamina	Cinestoses Irritação intestinal	Midríase Xerostomia Pele seca
Antidopaminérgicos	Antipsicóticos	Náuseas intensas (QT, RT) Soluços incoercíveis	Ginecomastia Galactorreia Parkinsonismo Amenorreia
	Pró-cinéticos	DRGE Náuseas fracas	-
Anti-5-HT3	Ondansetrona	Náuseas (QT)	-
Outros	Vitamina B6 Aprepipant Canabinoides Corticoides	Variável (ver texto)	Variável (ver texto)

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico.

38

DIURÉTICOS

INTRODUÇÃO

Diuréticos são substâncias que reforçam a diurese, ou seja, aumentam o volume urinário. O mecanismo de ação geral se dá, com exceções, por inibição de algum transportador e, assim, diminui a reabsorção de sais e, dessa forma, aumenta a perda de água. Os aquaréticos, por sua vez, agiriam diretamente na reabsorção de água, não de sal.

Não há nomenclatura sistematizada em relação aos diuréticos, de forma que são utilizados o local de ação, o mecanismo de ação ou até mesmo a classe química.

TÚBULO PROXIMAL

No túbulo proximal (TP), ocorre grande reabsorção de sódio, cerca de 60% de todo filtrado. Há vários transportadores nessa região, de forma que a fisiologia do TP é bastante complexa. Do ponto de vista farmacológico, é preciso atenção à reabsorção de bicarbonato: o permutador NHE3 lança um próton ao meio luminal em troca de um cátion sódio; esse próton reage com o bicarbonato formando ácido carbônico que, sob a ação da enzima anidrase carbônica IV presente na membrana celular, origina água e gás carbônico. O gás carbônico difunde-se ao meio intracelular e é hidratado, com participação da enzima anidrase carbônica II, formando ácido carbônico que se decompõe em bicarbonato e próton. O transportador NBCe1 lança ao interstício 3 bicarbonatos e 1 sódio, promovendo, assim, a reabsorção de bicarbonato. Há, ainda, a participação de uma bomba de próton.

Acetazolamida

A droga acetazolamida inibe a enzima anidrase carbônica IV e II e, dessa forma, promove bicarbonatúria. Como a reabsorção de bicarbonato está envolvida na reabsorção de sódio, há diminuição da reabsorção de sódio, de forma que ocorre uma diurese alcalina (perda de bicarbonato de sódio na urina). Cronicamente, o meio interno tem seu pH diminuído, instalando-se uma acidose metabólica. Nessa situação, há menor filtração de bicarbonato, de forma que há perda do efeito da acetazolamida (ou seja, seu efeito é autolimitado). Além disso, há hipocalemia por maior aporte de sódio no ducto coletor (ver a explicação adiante).

Atualmente, é utilizado para quadros oftalmológicos, como glaucoma, pois o humor aquoso é rico em bicarbonato. O efeito diurético da acetazolamida foi praticamente abandonado. Além disso, pode

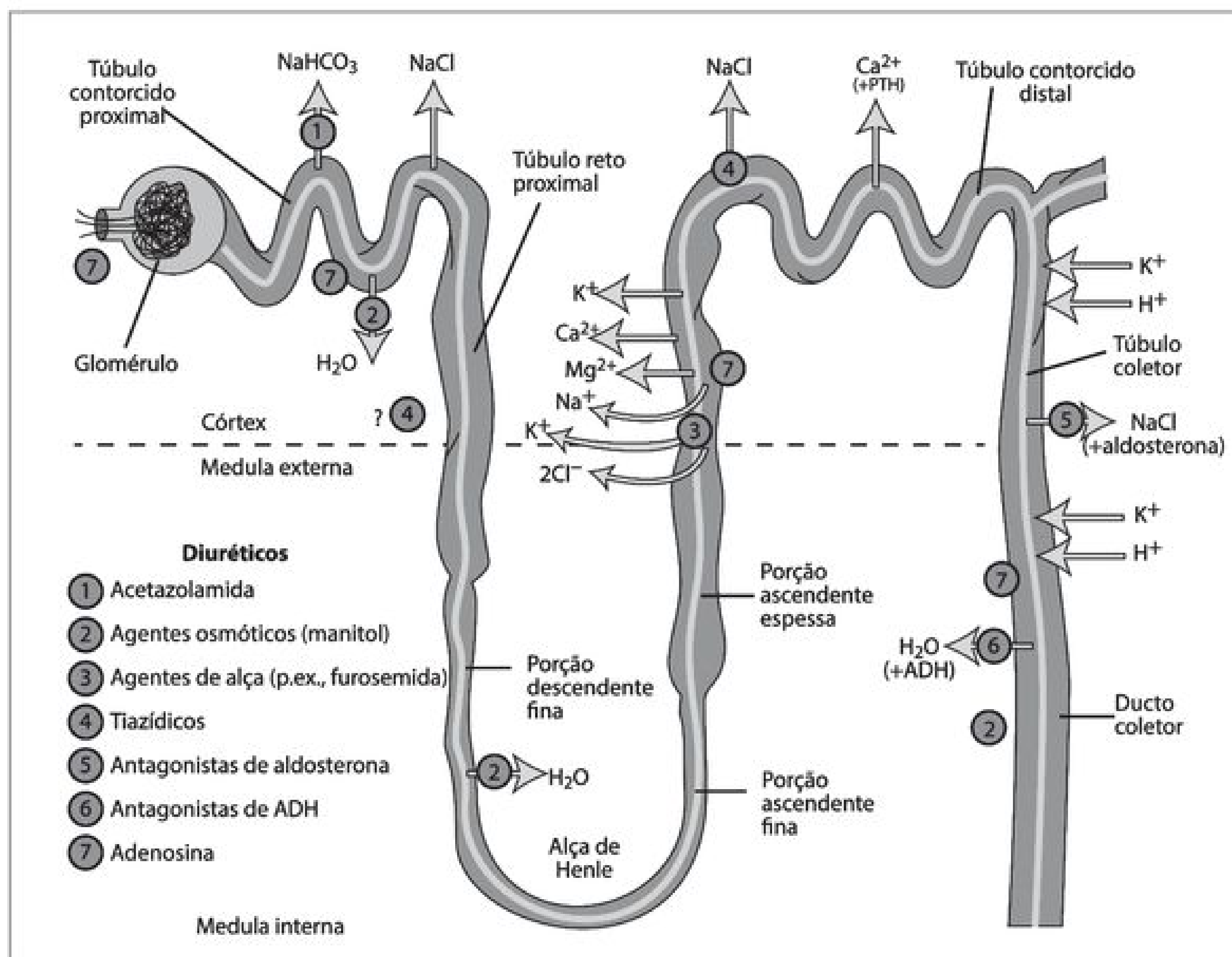


Figura 1. **Fisiologia tubular – local de ação dos diuréticos.**
Fonte: Katzung et al., 2010.

promover alívio sintomático de doença de elevada altitude ou doença das montanhas; entretanto, é melhor utilizar acetazolamida de forma profilática. Por fim, pode ser utilizada para corrigir alcalose metabólica, especialmente as causadas por diuréticos que aumentam a excreção de próton.

ALÇA DE HENLE

A alça de Henle divide-se em três partes: descendente fina, ascendente fina e ascendente espessa. Na primeira, há reabsorção de água, diferentemente das outras duas. Na ascendente espessa, há o transportador NKCC2, responsável pelo influxo de um sódio, um potássio e dois cloretos. Além disso, o canal para potássio (ROMK), que permite que ele recircule e, em razão de elevadas permeabilidade e presença, promove uma diferença de potencial positiva entre a luz e o interstício responsável pela reabsorção de cátions, como magnésio e cálcio, pela via paracelular.

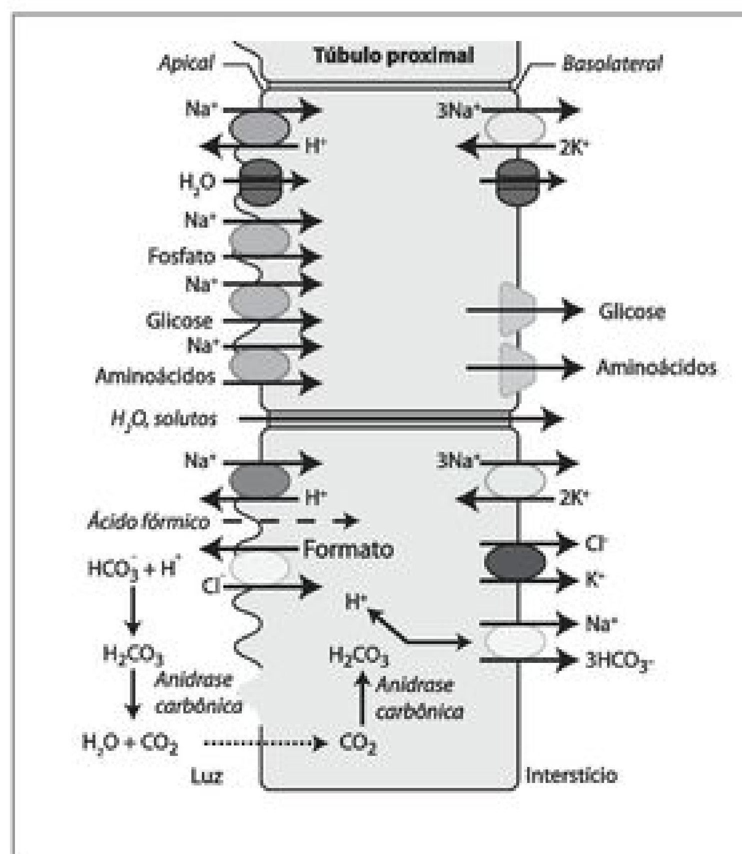


Figura 2. **Reabsorção no túbulo proximal.**
Fonte: Londo et al.

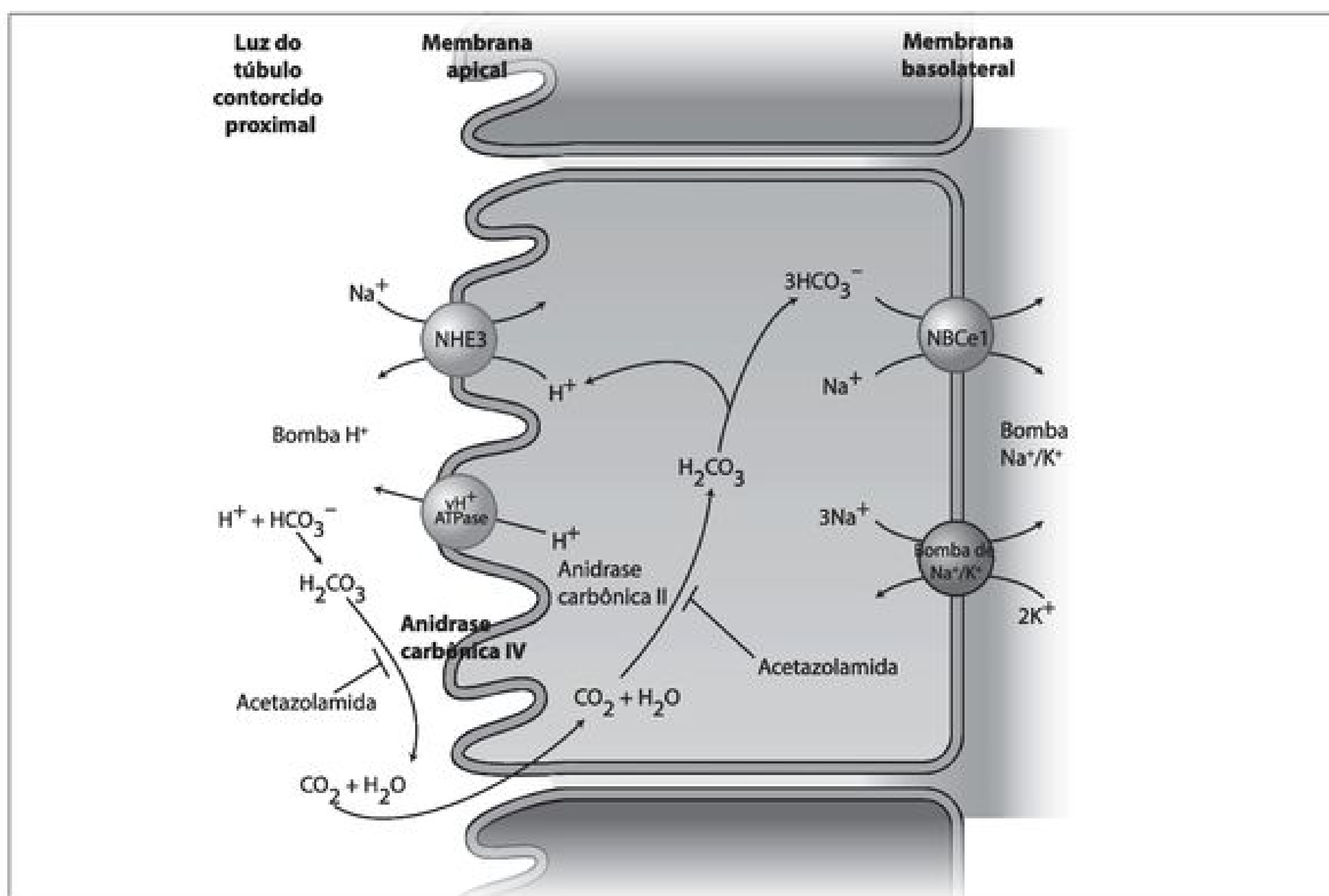


Figura 3. Mecanismo de ação do acetozalamida.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

A alça de Henle é responsável por reabsorver cerca de 25% de todo sódio filtrado.

Diuréticos de alça – furosemida

A droga furosemida bloqueia o transportador NKCC2 aumentando, assim, a excreção de sódio, cloreto e potássio. É o diurético mais potente em virtude de seu grande efeito salurético, sendo chamado também de droga de "teto alto" ou diurético de alça (por agir na alça de Henle). Em razão de grande aporte de sódio no ducto coletor, promove espoliação de potássio, sendo capaz de promover hipocalemia. Além disso, por mecanismo semelhante, promove perda de próton, podendo causar alcalose metabólica. Além disso, por acabar com a diferença de potencial luz-interstício, reduz a reabsorção de cálcio e magnésio.

TÚBULO DISTAL

O túbulo distal é responsável pela reabsorção de 5 a 10% de todo sódio filtrado. Nele há o transportador NCC, responsável pelo influxo de sódio e cloreto.

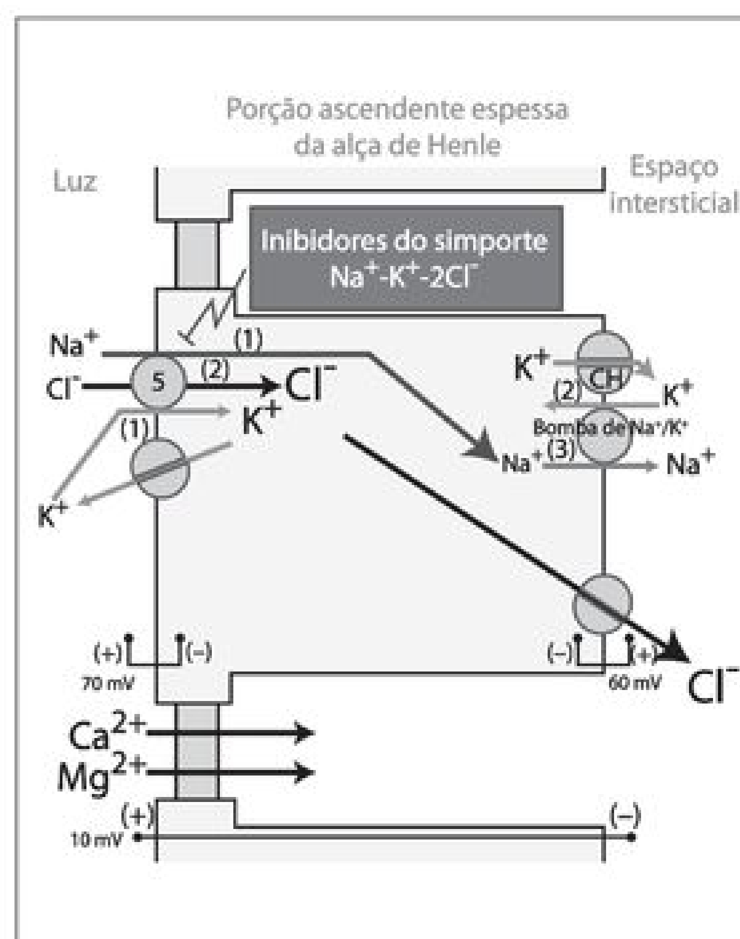


Figura 4. Mecanismo de ação dos diuréticos de alça.
Fonte: Goodman et al., 1996.

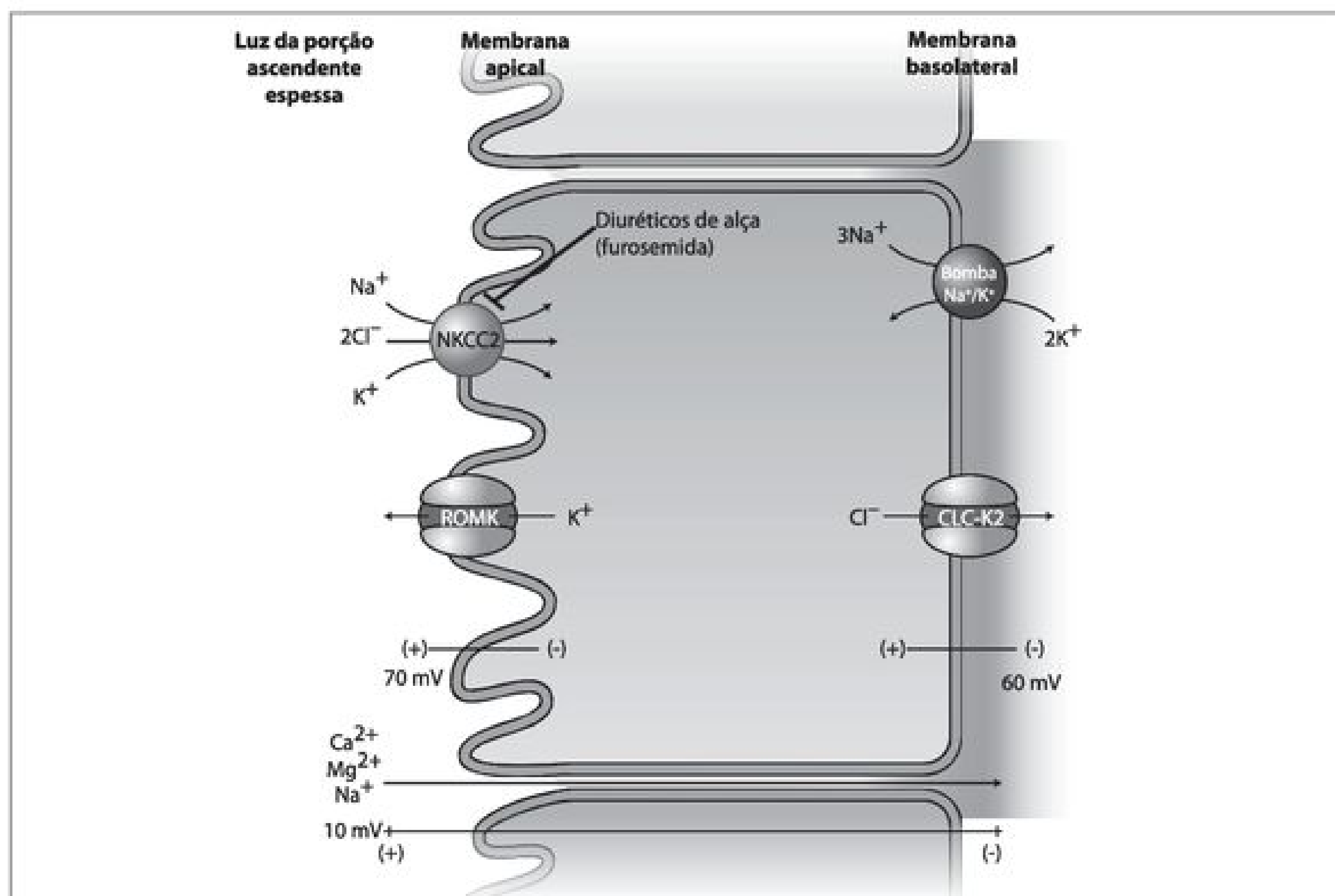


Figura 5. Mecanismo de ação dos diuréticos de alças.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Além disso, há reabsorção de cálcio por um transportador específico.

Tiazídicos

Os tiazídicos são diuréticos que agem no túbulo distal inibindo o transportador NCC. São menos potentes do que os diuréticos de "teto alto", conforme a Figura 7. Apresentam efeito caliurético, podendo levar à hipocalemia. Além disso, podem provocar alcalose metabólica. Reduzem a excreção renal de cálcio, podendo causar hipercalcemia, tendo importância em pacientes com litíase renal de cálcio (caráter preventivo). Exemplos: hidroclorotiazida, indapamida e clortalidona (elevada meia-vida em relação à hidroclorotiazida).

TUBO COLETOR

O tubo coletor reabsorve de 2 a 5% do sódio filtrado. Embora tenha pequena participação, é fundamental no ajuste final da reabsorção de várias substâncias. É nele, também, que ocorre franca reabsorção de água pelas aquaporinas. Há três tipos de células: principais, intercaladas alfa e intercaladas beta.

A célula principal apresenta o ENaC, canal para sódio, ROMK, canal para potássio. Esse perfil de canais promove uma diferença de potencial luz-interstício negativa, propiciando reabsorção paracelular de cloreto. A célula intercalada alfa apresenta uma bomba de próton. A célula intercalada beta tem polaridade oposta à da alfa, sendo ativa em situações patológicas de alcalose.

Deve-se destacar a ação da aldosterona no tubo coletor: age em receptor mineralocorticosteroide que age alterando a expressão de alguns genes. Os principais efeitos são: aumentar a quantidade de ENaC e bomba de sódio e potássio. Dessa forma, aumenta-se a reabsorção de sódio, que deixa a luz mais negativa, aumentando a secreção de potássio e próton. Assim, quando o aporte de sódio ao coletor é maior do que o normal, há maior reabsorção de sódio, deixando a luz mais negativa, aumentando a caliurese e a perda de próton, explicando a hipocalemia e a alcalose metabólica dos diuréticos de alça e tiazídicos. A enzima 11beta-hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 transforma o cortisol em cortisona, que é incapaz

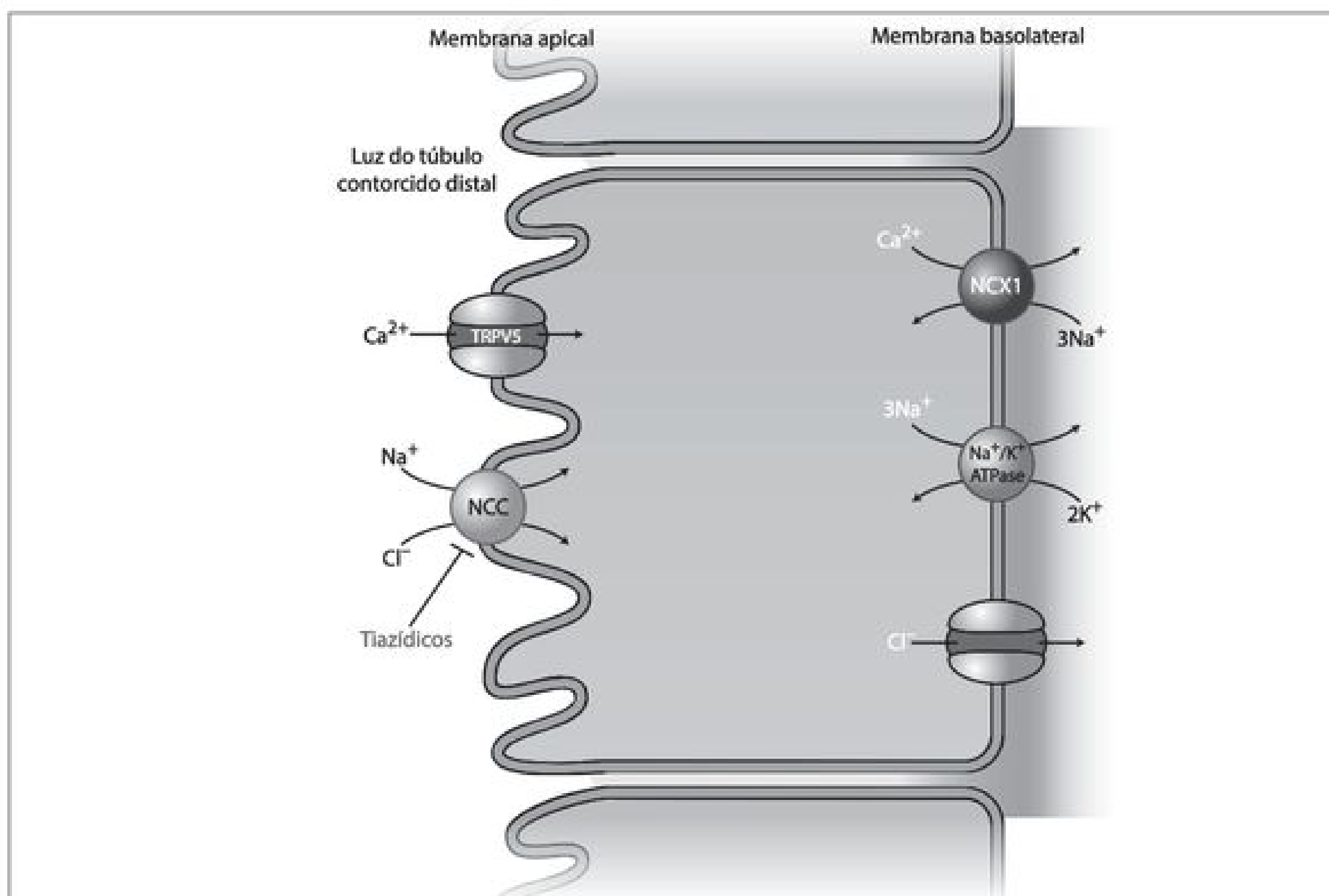


Figura 6. Mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

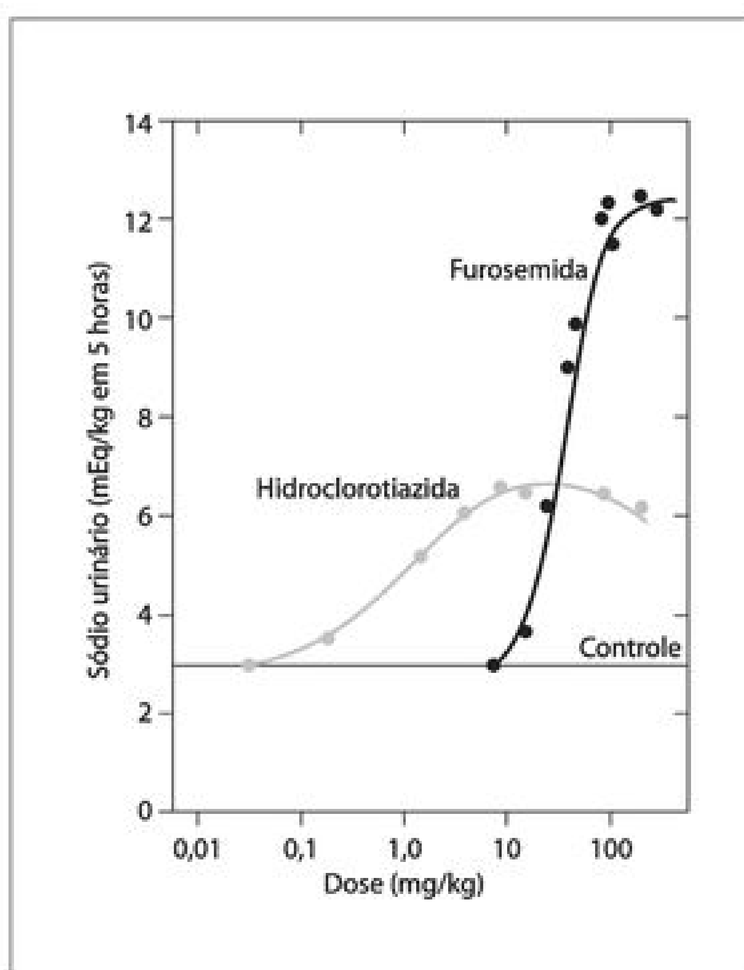


Figura 7. Comparação entre a potência da hidroclorotiazida e da furosemida.
Fonte: Rang et al., 2012.

de ativar os receptores mineralocorticoides, diferentemente do cortisol. Na deficiência dessa enzima ou em elevadas concentrações de cortisol, há efeito mineralocorticoide pelo cortisol.

Antagonistas de aldosterona

Os antagonistas de aldosterona, com destaque para a espironolactona, bloqueiam o receptor de aldosterona e, dessa forma, reduzem a reabsorção de sódio (efeito diurético), mas diminuem a perda de potássio, ou seja, são poupadores de potássio e podem provocar hipercalemia. Além disso, promovem a retenção de próton, podendo causar acidose metabólica.

Bloqueador do canal para sódio

A droga amiloride bloqueia o ENaC responsável pela reabsorção de sódio. Os efeitos são análogos a espironolactona, com a diferença de que o efeito é imediato por não agir por mecanismo de alteração da expressão gênica. Deve-se mencionar que os efeitos dessa droga foram intensamente descritos pelo professor Gerhard Malnic.

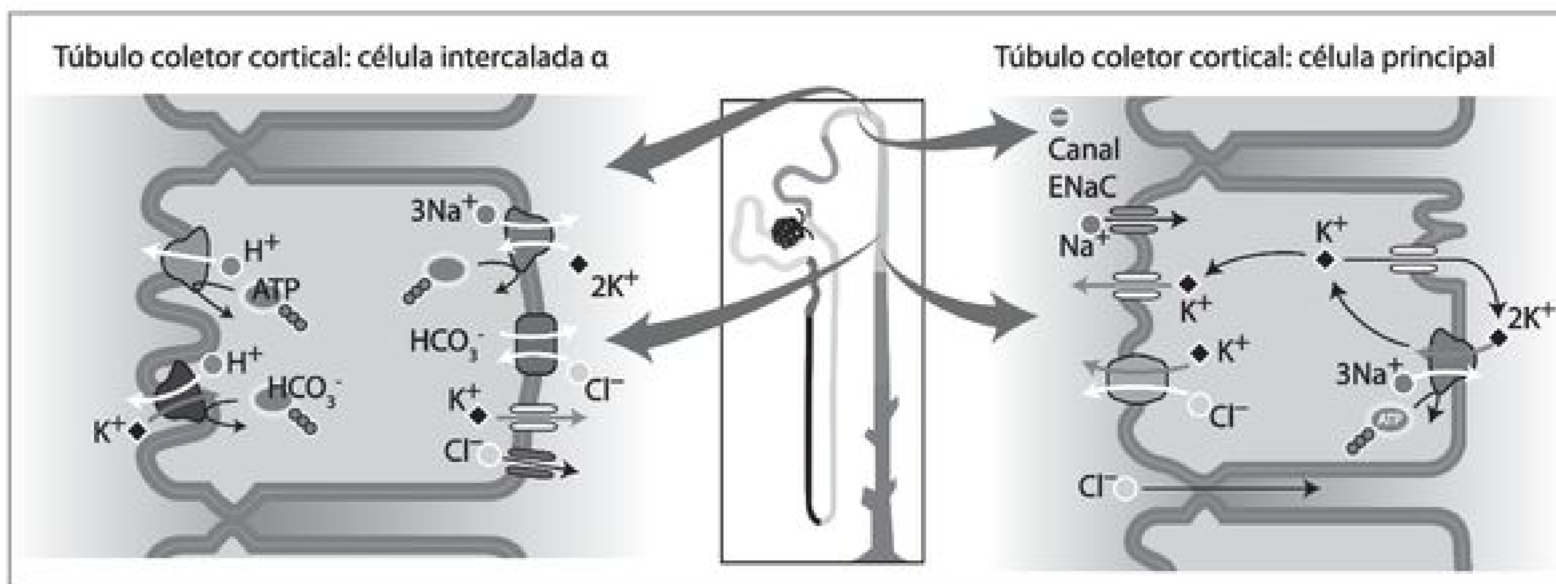


Figura 8. Reabsorção no túbulo coletor.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

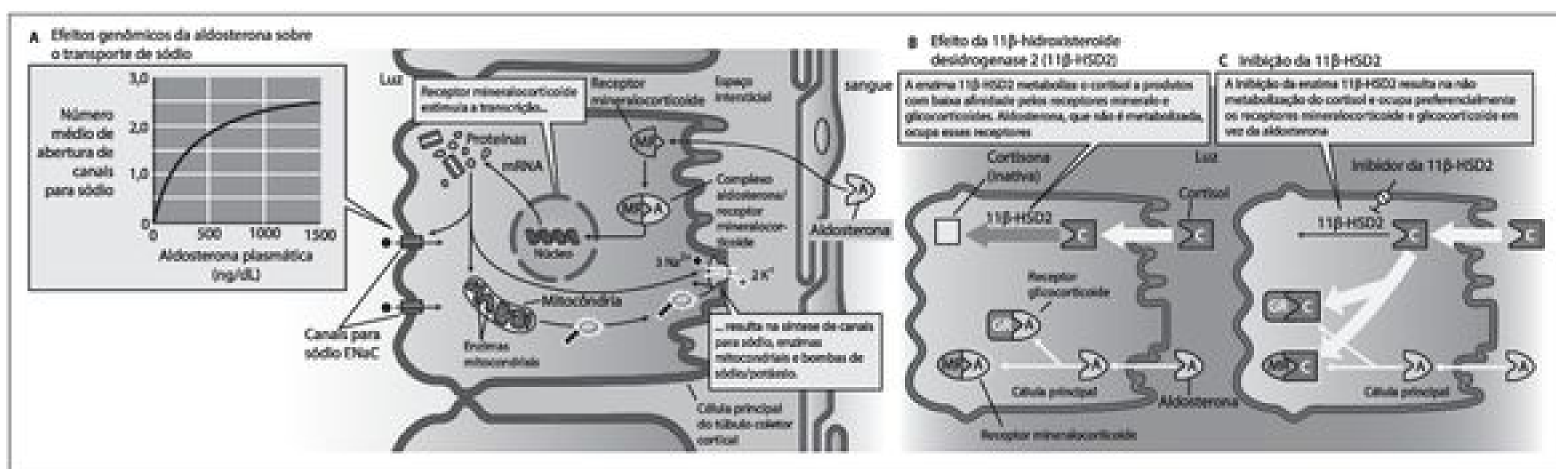


Figura 9. Efeito da aldosterona no túbulo coletor e papel de 11β-HSD2 na inatuação do cortisol.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

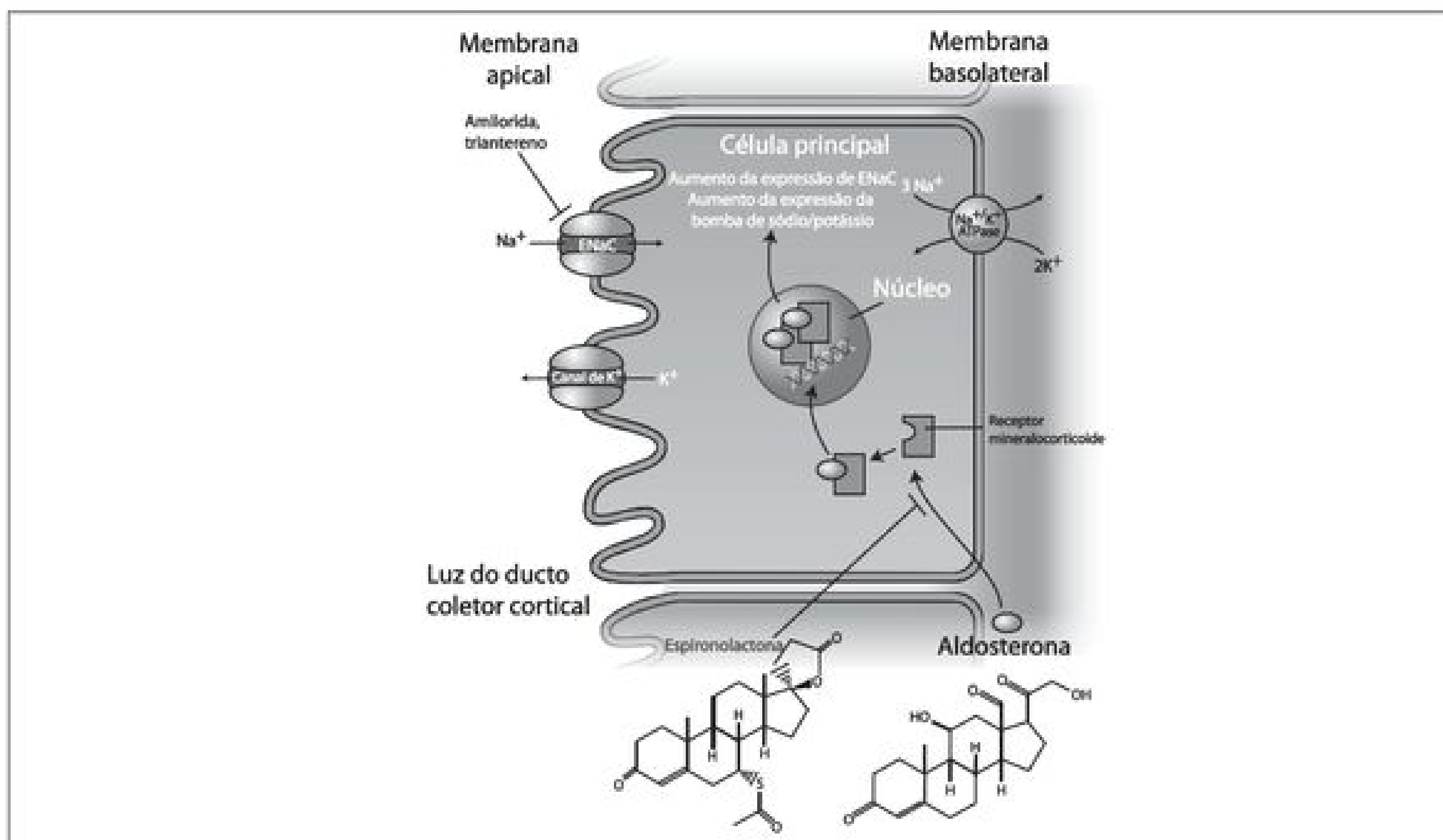


Figura 10. Mecanismo de ação dos bloqueadores de canal para sódio e antagonistas de aldosterona.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

OUTRAS DROGAS

Há diversas outras drogas que não agem em um local específico do nefro, mas merecem destaque.

Agentes osmósticos

Dentre os agentes osmóticos, o manitol é o mais utilizado (outros diuréticos osmóticos: glicerina, isossorbida e ureia). Para ter efeito diurético, deve ser administrado de forma endovenosa (se administrado por via oral, VO, será laxativo osmótico). Age em todas as porções do nefro com permeabilidade elevada a água. Promove diurese aquosa mais intensa do que a diurese salina, porém, seu efeito é menos potente do que a furosemida.

Antagonistas de ADH

Os antagonistas de ADH são verdadeiros aquaréticos, e, embora não sejam tão utilizados na clínica, é necessário fazer um *vapt vupt* em relação às vaptanas. Elas (p.ex., tolvaptan e conivaptan) podem ser utilizadas na insuficiência cardíaca, principalmente quando crônica, em estados hiponatrêmicos e na síndrome da secreção inapropriada de ADH. Mecanismo de ação é o bloqueio do receptor V2 de ADH. Principal efeito colateral é lesão hepática, principalmente se a droga for utilizada por mais de 30 dias (no caso do tolvaptan).

Análogos de peptídio natriurético

O peptídio atrial natriurético tem efeito praticamente oposto ao da angiotensina II: dilata arteríola aferente, constringe a arteríola eferente, reduz reabsorção de sódio por interação com o NCC, inibe secreção de renina e reduz secreção de aldosterona. Ou seja, tem efeito grande sobre a reabsorção de sódio, reduzindo-a. A droga urodilatin apresenta esse efeito.

Antagonista de receptor de adenosina A1

Além de prevenir o *feedback* tubuloglomerular, os antagonistas de receptor de adenosina interferem na ativação do NHE3 no TP e na secreção de potássio mediada por adenosina do coletor. A cafeína e a teofilina são, há muito tempo, conhecidas por possuírem atividade diurética fraca, possivelmente por esse mecanismo. A rolofilina foi, recentemente, tirada dos estudos por efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central. No entanto, há novas drogas sendo estudadas e mais potentes com o mesmo mecanismo de ação.

ESCAPE DOS DIURÉTICOS

Com o uso continuado, ocorre o escape dos diuréticos, situação em que seu efeito sobre a diurese cessa. A Figura 14 explicita os mecanismos envolvidos nesse processo. De forma simples, a redução da volemia

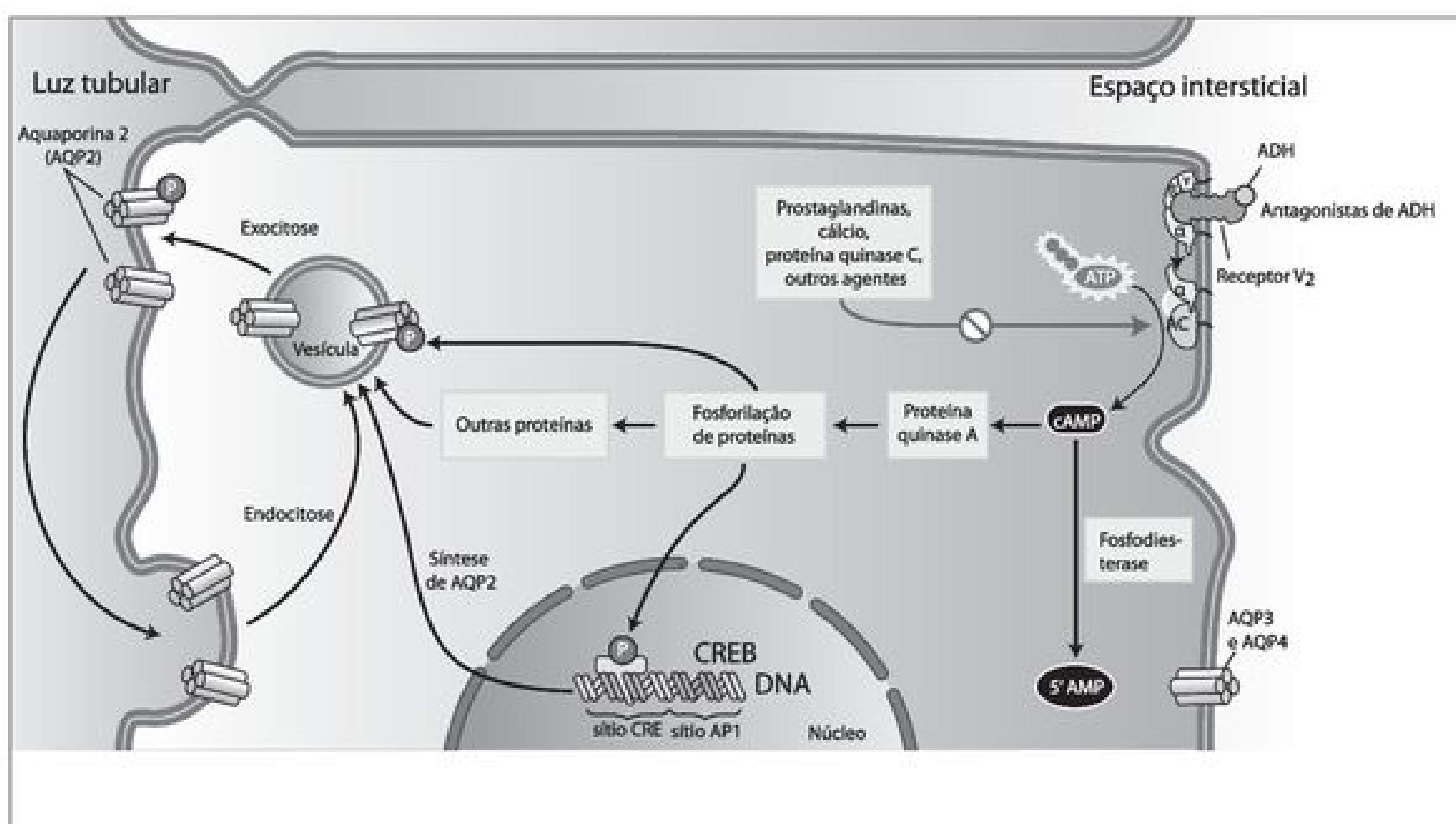


Figura 12. Mecanismo de ação do ADH.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

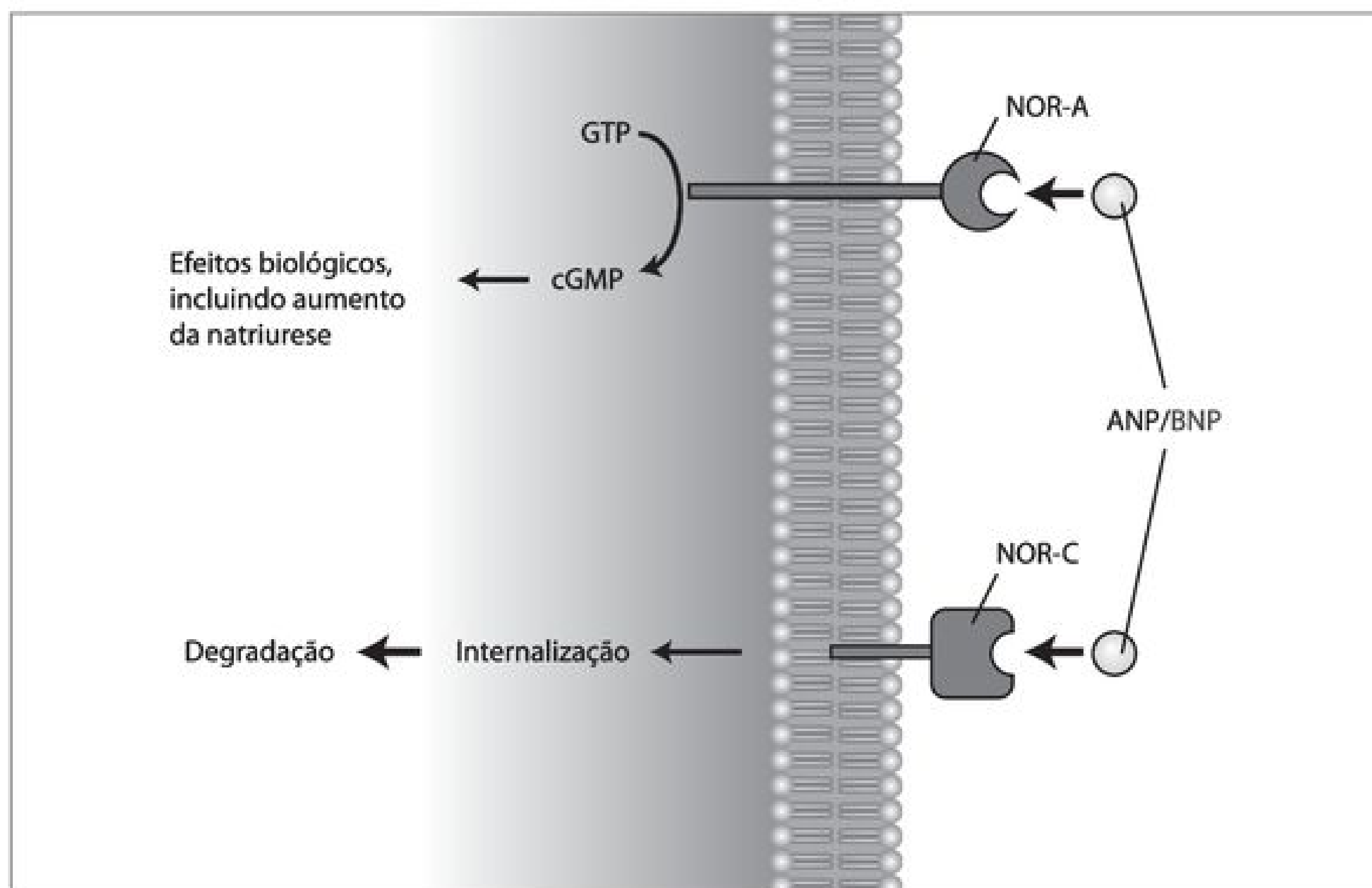


Figura 12. **Mecanismo de ação dos análogos de peptídio natriurético.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

aumenta a reabsorção proximal de sódio e aumenta a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DOS DIURÉTICOS

Os diuréticos apresentam várias aplicações clínicas, mas são utilizados com destaque em estados edematosos e para tratamento da hipertensão arterial. Quando edematoso, como em ICC, ascite e edema agudo de pulmão, podem-se utilizar diuréticos tiazídicos; se necessário, furosemida. Na hipertensão arterial, quer-se aumentar a diurese para reduzir o débito cardíaco e, assim, a pressão arterial (o uso contínuo reduziria a resistência vascular periférica); dessa forma, há algumas associações de diuréticos consagradas: furosemida e hidroclorotiazida para promover intensa diurese; furosemida ou hidroclorotiazida com amilorida ou espironolactona para compensar a perda de potássio; e um inibidor da ECA e prostaglandina com diuréticos. Os antagonistas de ADH (vaptanas) podem ser utilizados em secreção inapropriada de ADH, insuficiência cardíaca crônica e estados hiponatrêmicos.

Diabete insípido

No diabete insípido há poliúria e polidipsia. Há duas formas básicas: central e nefrogênica. Na central, há deficiência na secreção de ADH e ela pode ser facilmente tratada com análogos de ADH (p.ex., desmopressina). Na nefrogênica, embora haja ADH suficiente, ele é incapaz de exercer seu efeito no nefro. Embora paradoxal, usa-se diurético tiazídico para controlar a poliúria – a explicação seria a contração do volume extracelular que levaria a uma adaptação com consequente redução da filtração glomerular, reduzindo, assim, a diurese. Entretanto, atualmente, acredita-se em um mecanismo independente de inserção de aquaporinas mediado por diuréticos tiazídicos.

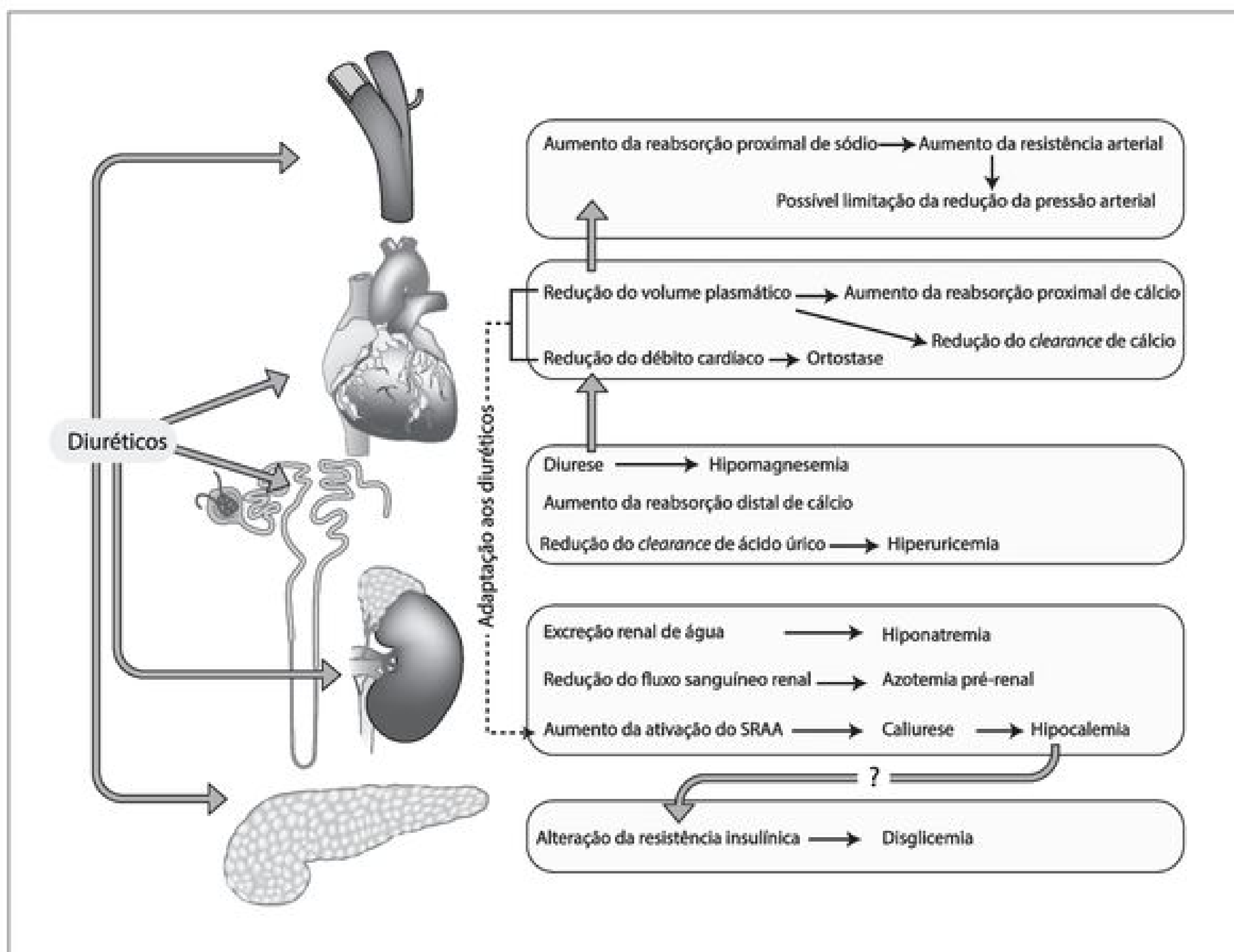


Figura 13. Mecanismo de escape dos diuréticos.
Fonte: Ernst e Moser, 2009.

BIBLIOGRAFIA

1. Bolignano D, Coppolino G, Criseo M, Campo S, Romeo A, Buemi M. Aquaretic agents: what's beyond the treatment of hyponatremia? Current Pharmaceutical Design 2007; 13:865-71.
2. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
3. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009; 361:2153-64.
4. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
5. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
7. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
9. von Lueder TG, Atar D, Krum H. Diuretic use in heart failure and outcomes. Clin Pharmacol Ther 2013; 94(4):490-8.

39

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

INTRODUÇÃO

A hipertensão é uma condição clínica multifatorial caracterizada por valores elevados e mantidos de pressão arterial (PA) e conhecida como fator de risco para todas as manifestações clínicas de doença cardiovascular. No Brasil, 5% das crianças, 30% dos adultos e mais de 50% dos idosos são hipertensos. É definida atualmente de acordo com a Tabela 1, baseada da VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) causa dano tecidual em vários órgãos (chamados de órgãos-alvo): coração – hipertrofia ventricular, angina e infarto –, rins – nefropatia e doença renal crônica –, vasos – doença arterial periférica, aterosclerose, remodelamento vascular e aneurismas –, olhos – retinopatia hipertensiva – e cérebro – demência vascular, aneurisma e acidente vascular encefálico (AVE).

A PA é definida como o produto entre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP): PA=DC×RVP. Para agir na PA, deve-se ou reduzir o DC ou reduzir a RVP. O DC, de forma resumida, depende praticamente do coração e da volemia; e a RVP é definida pelas arteríolas. É importante lembrar que o que determina o aumento crônico da PA é o

Tabela 1. Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (>18 anos)

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe*	130 a 139	85 a 89
Hipertensão estágio 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensão estágio 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial

* Pressão normal-alta ou pré-hipertensão são termos que se equivalem na literatura.
Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010.

aumento da RVP, sendo que o DC nos pacientes hipertensos é normal (Figura 1). Inicialmente, há um aumento do DC pela perda de capacidade do rim em excretar sal, contudo, esse aumento de DC leva a um aumento da RVP por um mecanismo de regulação de fluxo tecidual, de forma que o DC posteriormente volta ao normal, mas a RVP continua alta. Os barorreceptores são importantes para o controle da pressão, mas em caso de hipertensão mantida eles alteram seu *set point* para níveis superiores, por isso o rim é o órgão mais importante para a manutenção da PA em níveis normais de forma mais prolongada.

A HAS pode ser dividida em primária (ou essencial), situação em que 95 a 97% dos pacientes se encontram, ou secundária, decorrente de problemas renovasculares, endócrinos, neurológicos, coarctação de aorta e feocromocitoma (tumor de células cromafins produtor de catecolamina, leva a picos hipertensivos). Os fatores predisponentes para HAS são vários: dislipidemia, tabagismo, estresse, obesidade, hereditariedade, idade, sedentarismo, gênero (masculino; igual após menopausa), etnia (negros), uso de contraceptivos, consumo de sal.

A terapia anti-hipertensiva tem, portanto, o intuito de controlar os níveis de PA para evitar complicações cardiovasculares e reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à PA elevada. Pode-se executar essa tarefa de forma não farmacológica, com alteração da dieta, exercício, redução do consumo de álcool, cessação do tabagismo e métodos psicológicos de relaxamento; e de forma farmacológica, utilizando diuréticos, fármacos que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), fármacos que agem no sistema nervoso simpático, antagonista de canal para cálcio e vasodilatadores diretos. No entanto, por ser um tratamento crônico, há baixíssima adesão (apenas 25% dos pacientes são aderentes), além dos vários efeitos colaterais das drogas. Por haver diversas drogas, o médico deve selecionar a melhor delas para seu paciente, sendo um verdadeiro "alfaiate da saúde, adequando a terapia a cada paciente".

DIURÉTICOS

Os diuréticos já foram abordados no Capítulo 38 – "Diuréticos" e, aqui, são apenas citadas as drogas utilizadas no tratamento da HAS: tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida), de alça (bumetamida e furosemida) e poupadores de potássio (amilorida e espironolactona). Os tiazídicos são utilizados para HAS leve a moderada e em conjunto com outras drogas. Além de reduzirem a volemia, promovem vasodilatação *in vitro* por abrirem canais para potássio sensíveis a cálcio, reduzindo a resistência vascular periférica; os efeitos colaterais são: hipocalemia, disfunção erétil e gota. Os diuréticos de alça são utilizados em casos graves, mas de forma aguda. Os diuréticos poupadores de potássio causam hipercalemia, ginecomastia, hiperplasia prostática benigna e disfunção erétil (eplerenona, análogo de espironolactona, não causa disfunção erétil). Em geral, são utilizados em associação aos outros diuréticos para evitar hipocalemia. Os pacientes devem ser orientados em relação à noctúria.

FÁRMACOS QUE AGEM NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O SRAA é bastante complexo e importante na regulação momento a momento da PA. O fígado secreta o angiotensinogênio, que é clivado pela renina, enzima secretada pelo aparelho justaglomerular renal, formando angiotensina I (Ang I). A Ang I é metaboli-

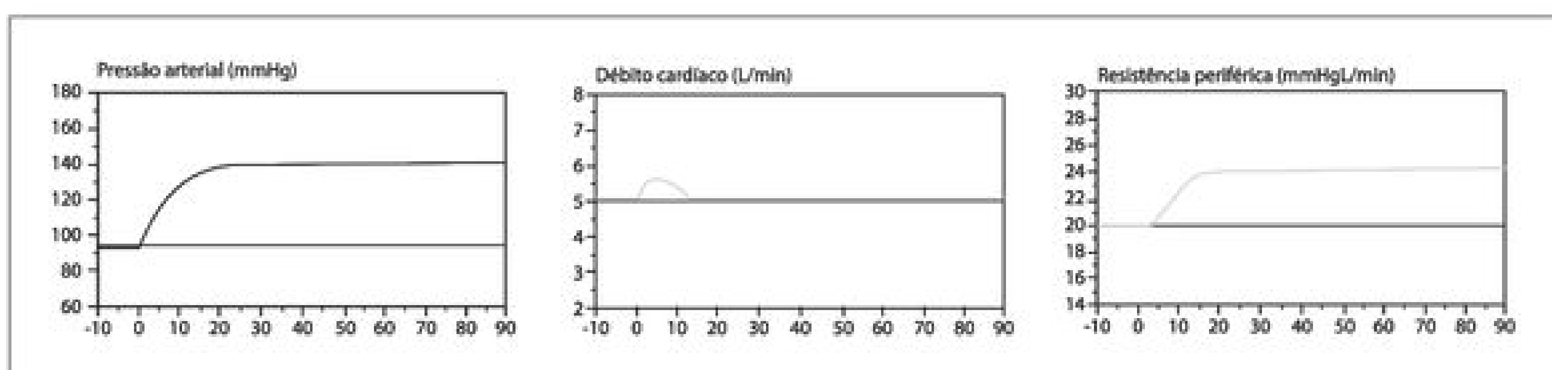


Figura 1. Gênese de hipertensão arterial.
Fonte: adaptada do Prof. Dr. Roberto Zatz. Bases fisiológicas da clínica médica – nefrologia da FMUSP.

zada pela enzima conversora de angiotensina (ECA), presente no endotélio, principalmente o pulmonar, formando a angiotensina II (Ang II), que aumenta a reabsorção proximal de sódio, causa vasoconstrição da arteríola eferente, causa sede, aumenta a secreção de ADH e, no córtex adrenal, estimula a produção de aldosterona, que age no rim levando ao aumento da reabsorção de sódio.

Além da produção sistêmica de Ang II, há a produção local de Ang II, responsável por vários outros mecanismos, como contratura do músculo liso vascular.

A liberação de renina é modulada por vários fatores: prostaglandinas I2 e E2 estimulam a secreção de renina (ou seja, anti-inflamatórios não esteroidais [AINE] inibem a secreção de renina); o aumento da PA estimula os barorreceptores renais que diminuem os níveis de prostaglandinas renais; o aumento da PA reduz o tônus simpático, sendo que o sistema nervoso simpático, via receptor beta1 renal, estimula a secreção de renina; o sódio, que chega a nível de mácula densa, quando menor do que o usual, estimula a secreção de renina. A Figura 3 ilustra todos os mecanismos envolvidos na secreção de renina e os aspectos moleculares.

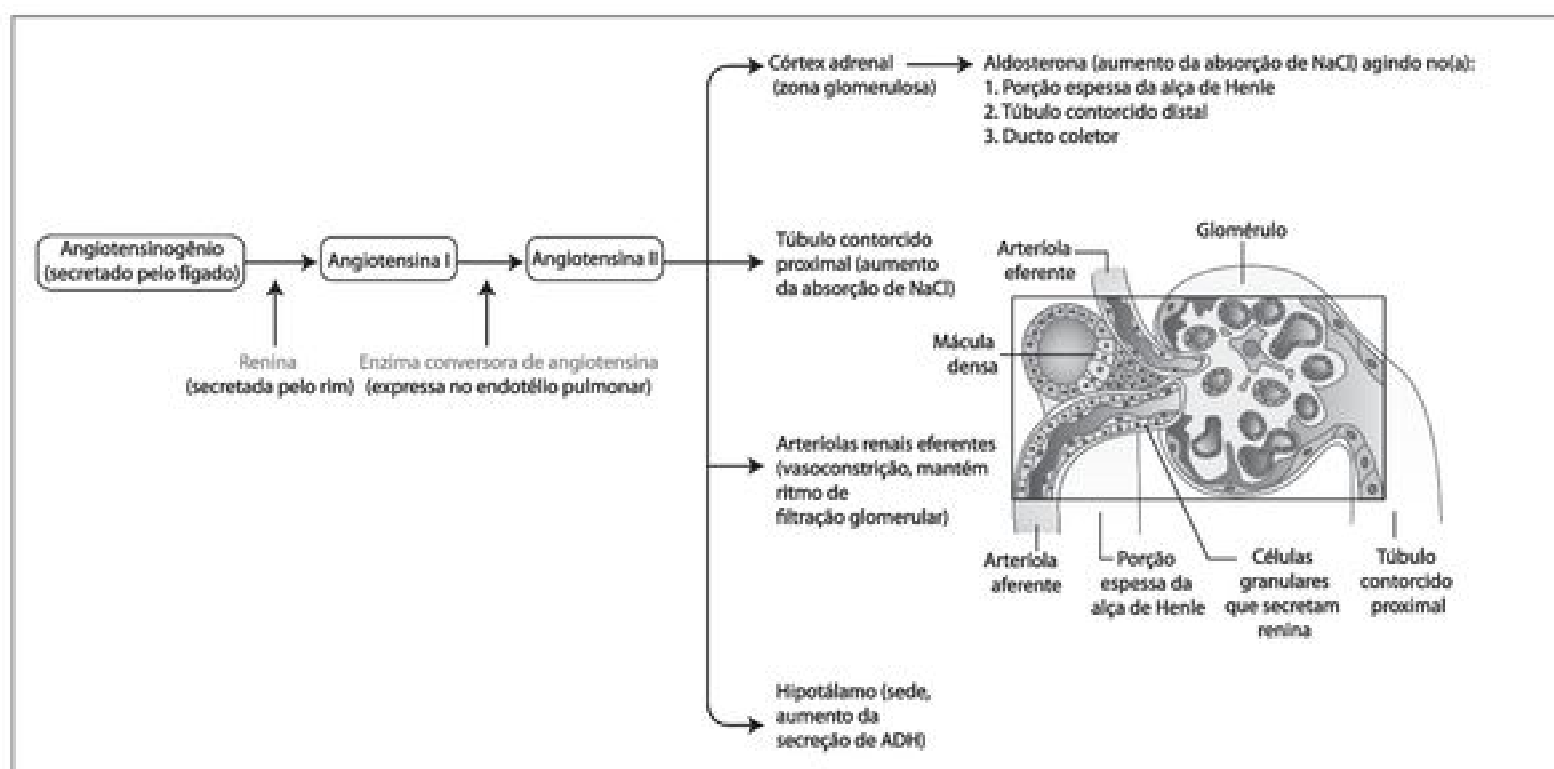


Figura 2. **Efeitos da angiotensina II.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

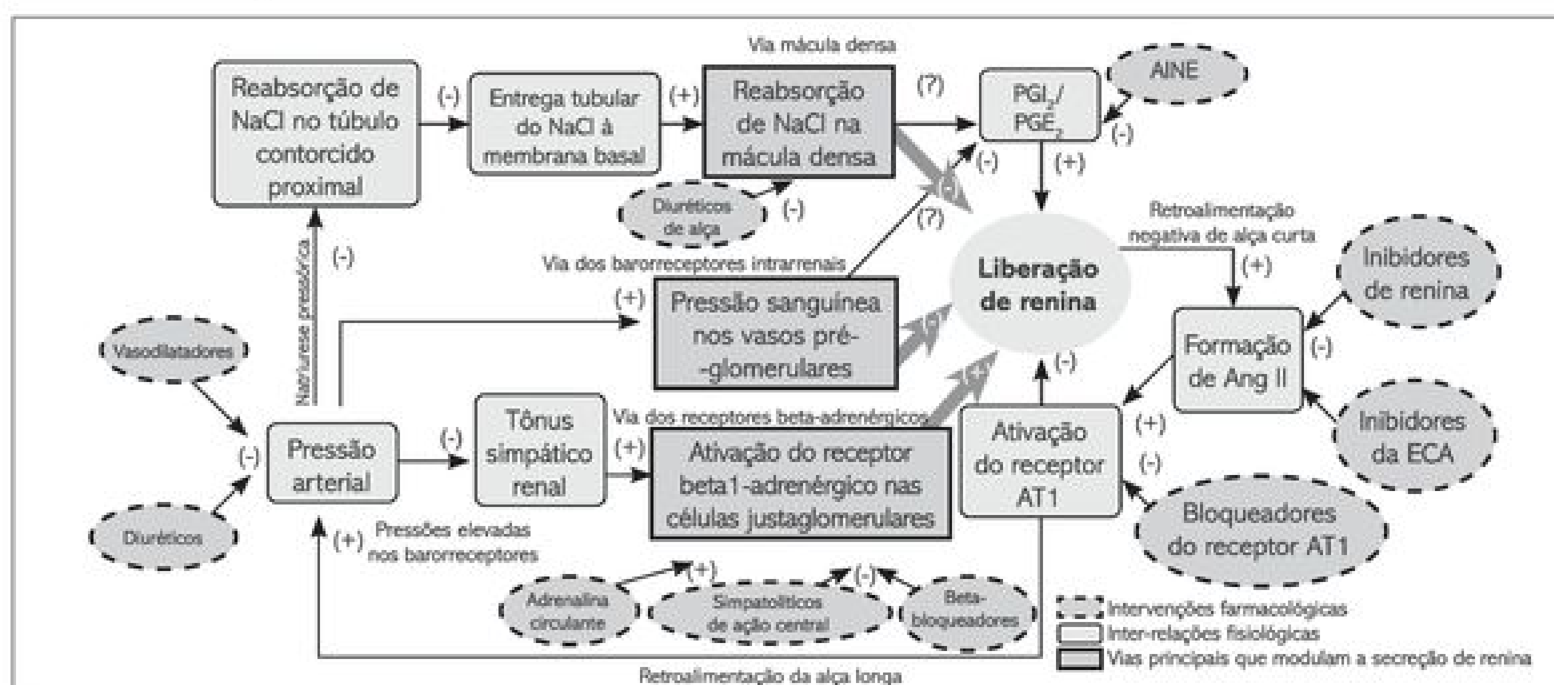


Figura 3. **Mecanismos envolvidos na secreção de renina.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

A Ang II apresenta vários efeitos via receptor AT1: aumento da retenção de sódio e água, aterogênese, vasoconstrição, aumento da contratilidade cardíaca, hipertrofia cardíaca, redução da colagenase, aumento dos níveis de aldosterona e catecolaminas, etc.

Do ponto de vista molecular, a Ang II estimula a produção de aldosterona no córtex adrenal tanto de forma aguda como crônica via CREB. Quando o estímulo é agudo, o CREB age na mitocôndria estimulando o transporte de colesterol para síntese de aldosterona; quando crônico, o CREB regula al-

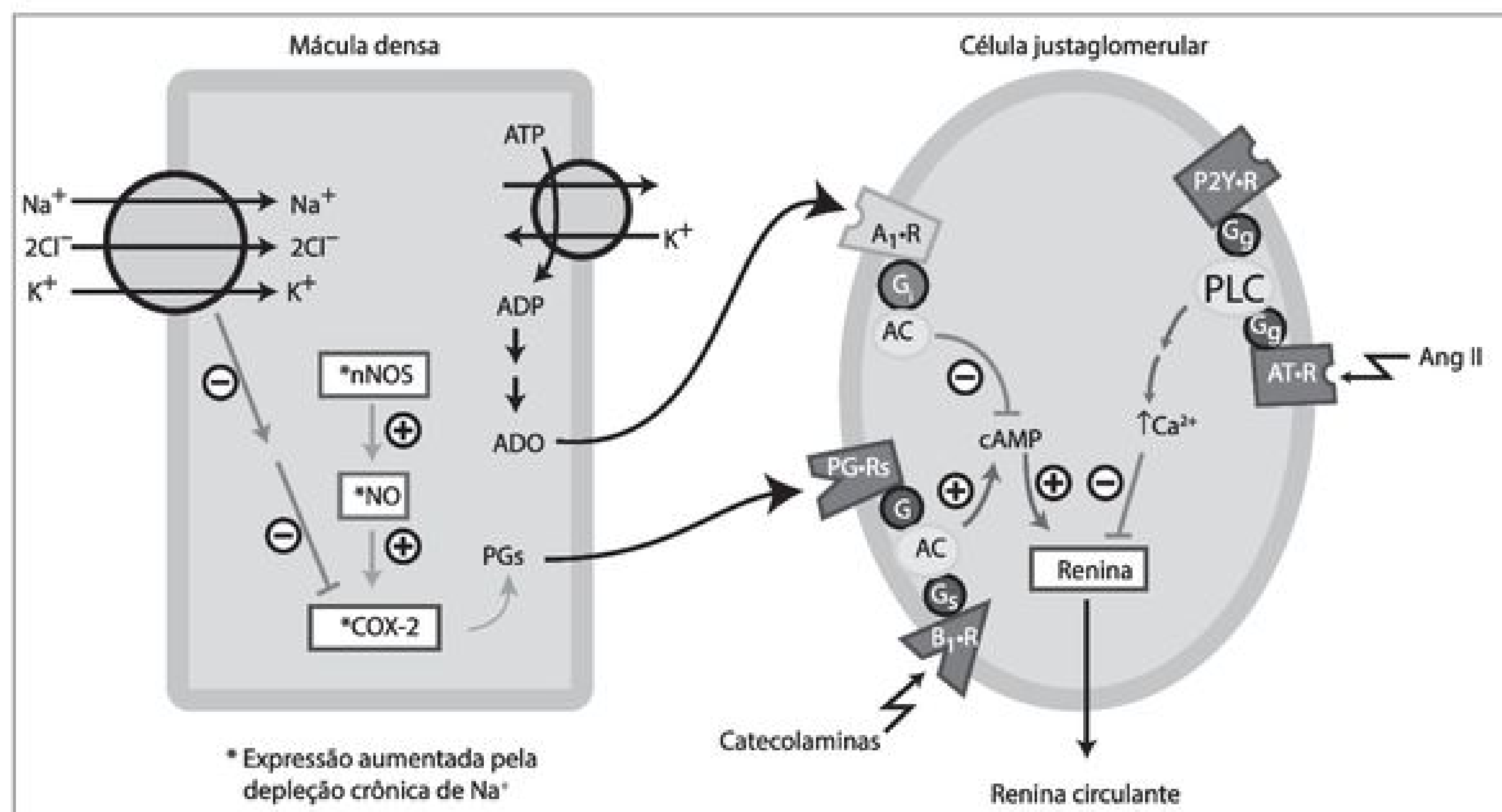


Figura 4. Mecanismos moleculares de secreção de renina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

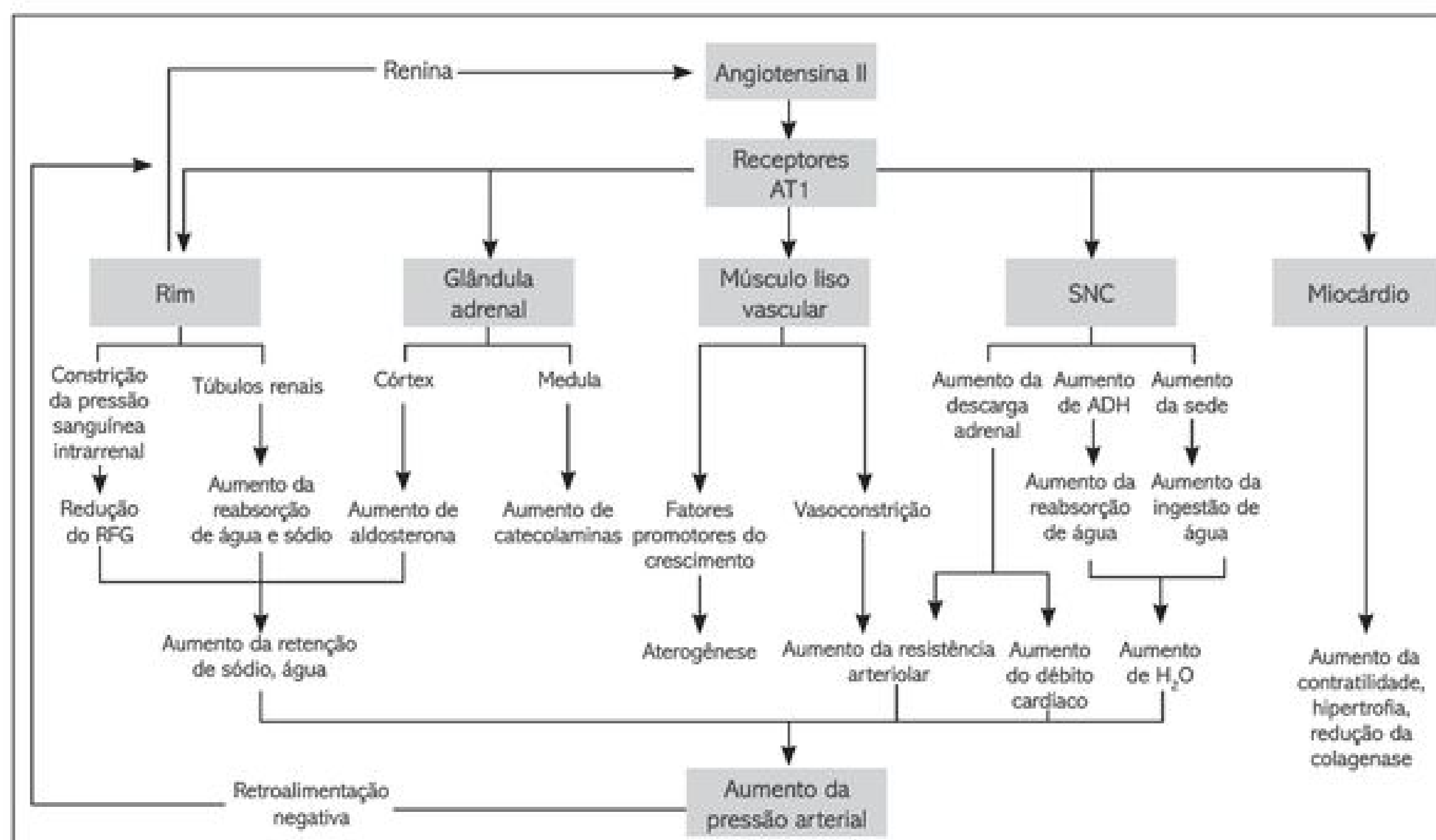


Figura 5. Efeitos do SRAA.
Fonte: Zaman et al., 2002.

guns genes, como a *CYP11B2*, aumentando a síntese de aldosterona.

A vasoconstrição mediada pela Ang II ocorre via proteína Gq, que aumenta os níveis de cálcio.

Além disso, pode agir em outros receptores, que, além de causarem vasoconstrição, causam uma resposta hipertrófica e pró-inflamatória. O receptor AT2, por sua vez, leva à metabolização da bradicinina, que forma ácido nítrico (NO) e causa vasodilatação. Dessa forma, seria um método de balancear os efeitos do receptor AT1. Acredita-se ainda que o receptor AT2 esteja envolvido na angiogênese, principalmente durante a vida intrauterina.

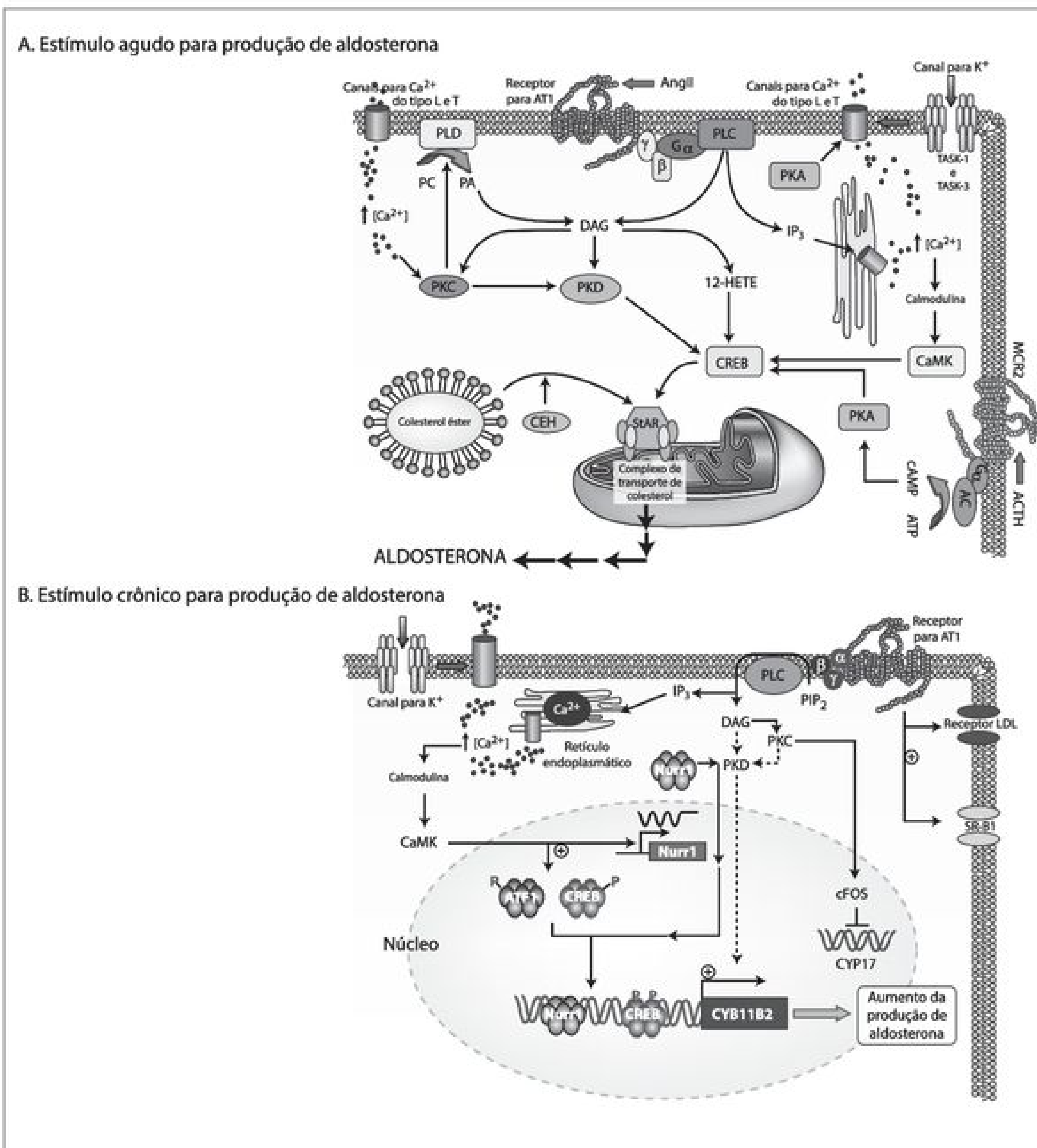


Figura 6. Estímulos para produção de aldosterona. A: agudos; B: crônicos.
Fonte: Hattangady et al., 2012.

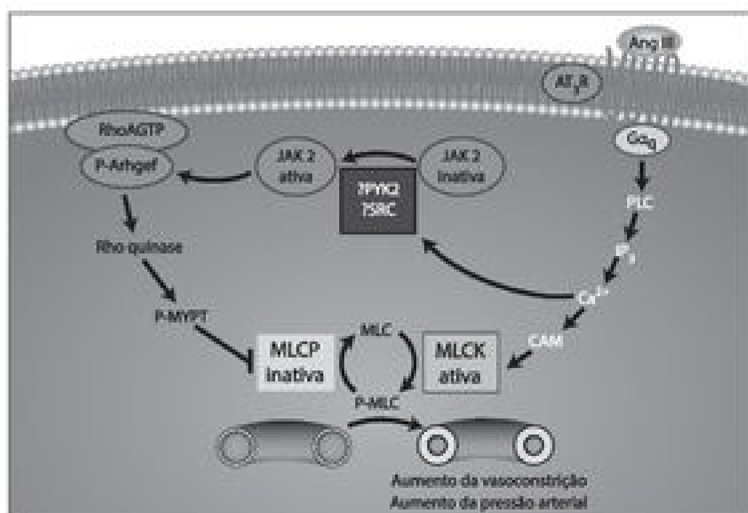


Figura 7. **Efeito da Ang II sobre a tensão vascular – vasoconstritora.**
Fonte: Bernstein e Fuchs, 2010.

Os efeitos da Ang II são resumidos na Figura 8.

O angiotensinogênio é clivado pela renina, formando Ang I, um decapeptídio. A Ang I é clivada pela ECA formando a Ang II, um octapeptídio. No entanto, a Ang I pode ser clivada pela ECA2, formando Ang (1-9), que pode ser clivada pela ECA, formando Ang (1-7), que também pode ser formada com base na Ang II pela ECA2. Na verdade, há vários subtipos de angiotensina e cada um age em um receptor promovendo ações diferentes. A Ang (1-7) tem efeitos opostos aos da Ang II. Além dessa via, pode-se formar Ang II com base em enzima tonina, quinase e catepsina A.

Os fármacos que atuam no SRAA são: inibidores de renina, inibidores da ECA, antagonistas de receptor AT1 de Ang II e antagonistas de aldosterona.

Antagonistas de aldosterona

Os antagonistas de aldosterona bloqueiam os receptores de aldosterona, ou seja, agem na via final do SRAA. Contudo, como a Ang II apresenta grande efeito, a eficácia dessas drogas é baixa. Apresentam ação limitada como diuréticos e anti-hipertensivos, diminuindo a retenção de sódio e a secreção de potássio. Os principais efeitos colaterais são: hipercalemia, ginecomastia, distúrbios menstruais e disfunção erétil. Os principais exemplos de drogas são: espironolactona e eplerenona. Nota: estudos mostram a participação da aldosterona na fibrose cardíaca e o uso de antagonistas de aldosterona seria útil para evitar remodelamento cardíaco.

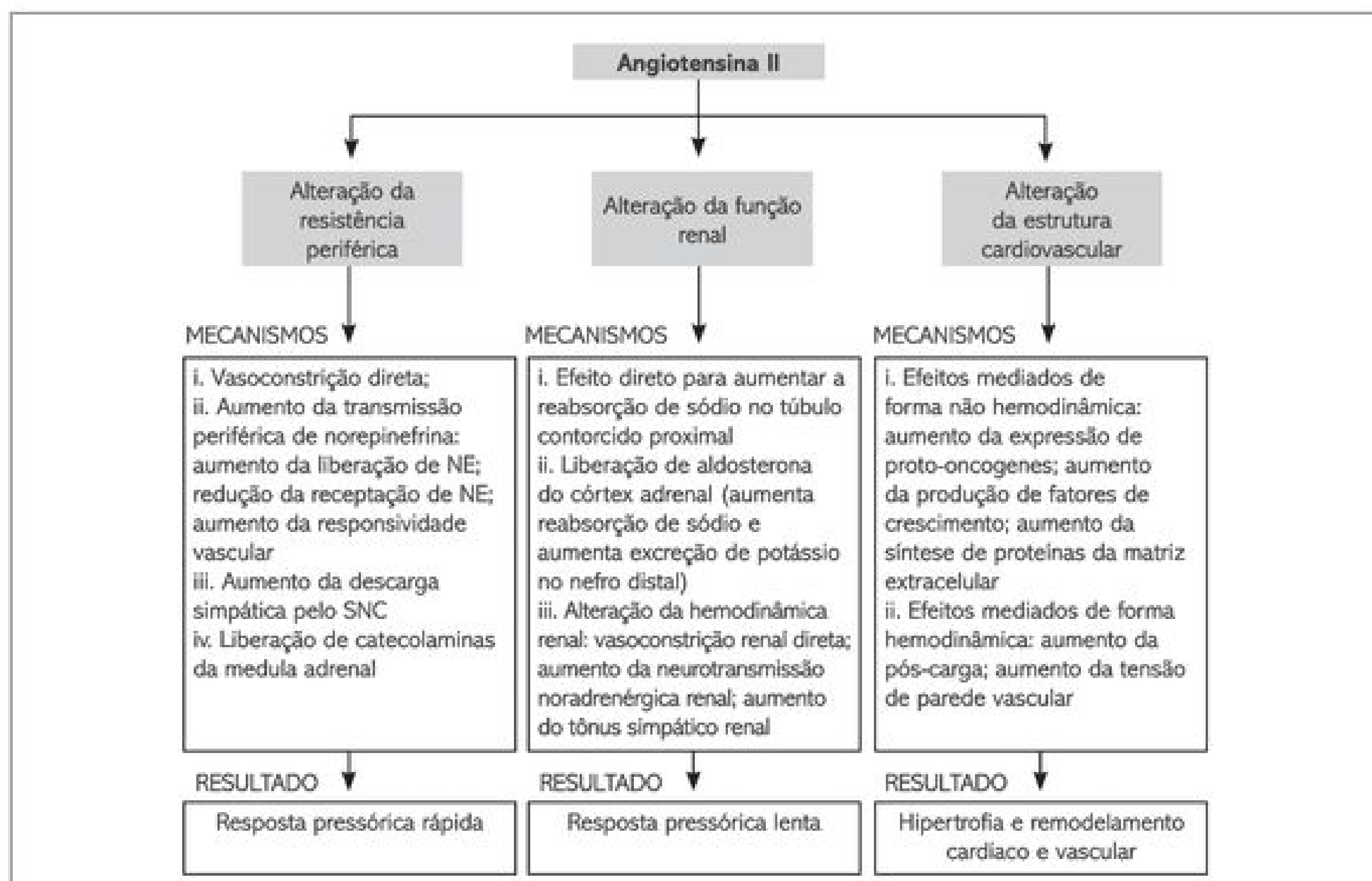


Figura 8. **Efeitos da Ang II sobre a pressão arterial – resultados de curto, médio e longo prazos.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

Figura 9. Angiotensinas e seus receptores.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Figura 10. Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Fonte: Katzung et al., 2012.

Inibidores da ECA

Os inibidores da ECA (IECA) impedem a conversão de Ang I a Ang II, sendo bastante utilizados no tratamento da hipertensão. Outros usos: hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, nefropatia diabética, insuficiência cardíaca pós-infarto, prevenção de reinfarto, eventos isquêmicos coronarianos e AVE. Os efeitos colaterais

são: tosse seca (com inibição da ECA, ocorre aumento da bradicinina que causa aumento da inflamação pulmonar), edema angioneural, erupções cutâneas, hipotensão, hipercalemia, potencial fetopático e perda do paladar. Contraindicações: gestação, uso de AINE, diuréticos poupadores de potássio. Exemplos: captopril (descoberto por pesquisadores da USP-Ribeirão Preto: Sérgio Ferreira, Antônio Camargo e Eduardo Krieger), enalapril, lisinopril, benazepril, etc. Apesar de diminuírem a função renal, são nefroprotetores: diminuem o ritmo de progressão da doença renal crônica. Em pacientes dialíticos ou pré-dialíticos, a retirada dos IECA promove um aumento da função renal, adiando a necessidade de diálise por um tempo limitado.

Como a Ang II pode ser formada por outras vias independentes da ECA, após certo tempo, os níveis de Ang II retornam ao normal, mesmo que a ECA continue inibida.

Antagonistas de receptor AT1

Os antagonistas de receptor AT1 (ou bloqueadores de receptor de Ang II – BRA) são utilizados em HAS, insuficiência renal, nefropatia diabética, ICC, hipertrofia ventricular esquerda e pós-infarto do miocárdio. Os raros efeitos colaterais são: potencial fetopático, cefaleia, hipercalemia e hipotensão. Contraindicações: gestação e diuréticos poupadores de potássio. Exemplos: saralasina (agonista parcial), losartan, valsartan, candesartan, etc. Também são nefroprotetores.

Inibidores de renina

Atualmente, há apenas um inibidor de renina, o alisquireno, que inibe a primeira etapa do SRAA. Assim,

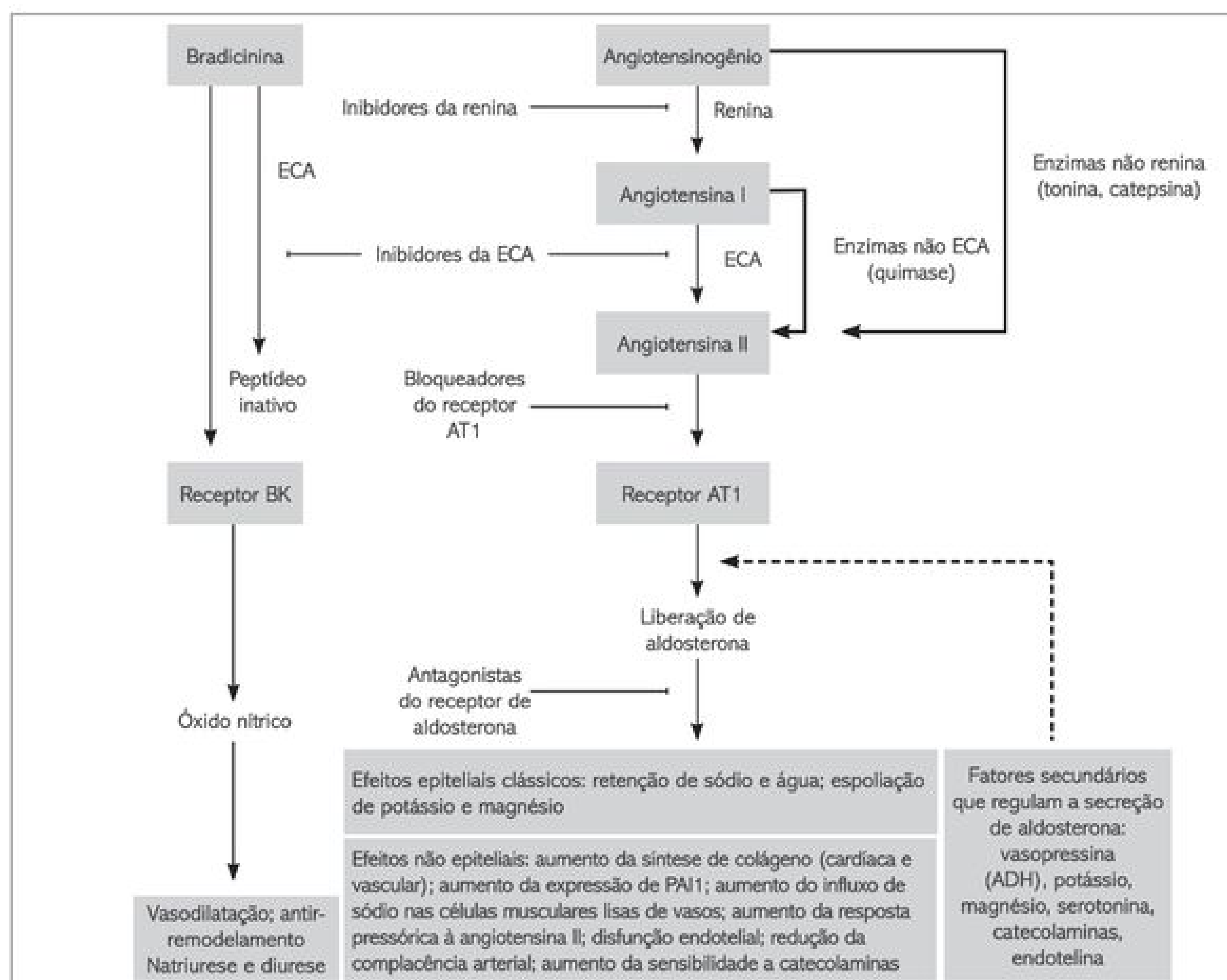


Figura 11. Inibidores de SRAA e efeito dos IECA no sistema da bradicinina.
Fonte: Zaman et al., 2002.

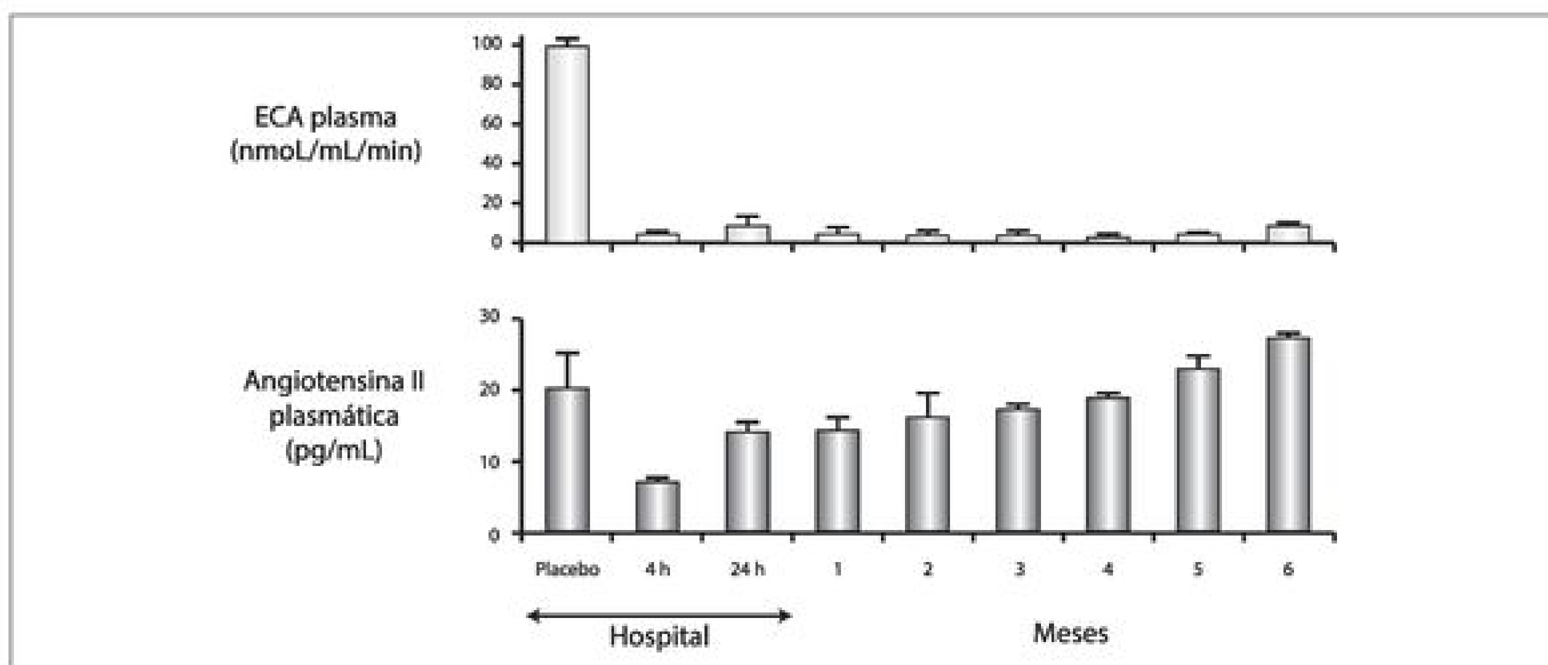


Figura 12. Núcleo de angiotensina II após administração de IECA.
Fonte: adaptada de Biollaz et al., 1982, e Ana Paula Dantas – BMF0220 (ICB-USP), 2013.

é bastante eficaz no tratamento da hipertensão. Pode ser utilizado em conjunto com inibidores da ECA ou BRA, para garantir inibição efetiva do SRAA, ou em conjunto com outras drogas, como tiazídicos, antagonistas de canal para cálcio, etc. O principal efeito colateral é a hipercalemia; e estão contraindicados para gestantes e pacientes que utilizam diuréticos poupadores de potássio.

FÁRMACOS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

O sistema nervoso simpático inerva coração e vasos sanguíneos e tem papel fundamental no controle da PA. O núcleo do trato solitário emite aferências inibitórias para a região rostral do quadrante ventrolateral da formação reticular medular, ou seja, quando a pressão aumenta e ocorre aumento do estímulo no núcleo do trato solitário, reduz-se o efluxo simpático.

- Receptor alfa1-adrenérgico: ação na musculatura lisa vascular (de pele, mucosa, território esplâncnico, renal e vísceras) à vasoconstrição.
- Receptor beta1-adrenérgico: presente no coração – por levar ao aumento de PKA, ocorre aumento da contratilidade cardíaca e da frequência cardíaca; no aparelho justaglomerular, leva à liberação de renina.
- Receptor alfa2-adrenérgico: presente na membrana pré-sináptica, faz retroalimentação negativa em relação à secreção de NE. Se presente na pós-sináptica, faz vasoconstrição.
- Receptor beta2-adrenérgico: leva a aumento de PKA que fosforila miosina de cadeia leve. Nos brônquios, faz broncodilatação; nos vasos sanguíneos da musculatura esquelética, faz vasodilatação; no fígado, estimula a glicogenólise e a gliconeogênese.
- Receptor beta3-adrenérgico: presente no tecido adiposo, estimula a lipólise; já na célula endotelial, leva ao relaxamento da musculatura lisa vascular.

Antagonistas de receptor adrenérgico (ação direta)

Antagonistas alfa-adrenérgicos

Os antagonistas alfa-adrenérgicos podem ser subdivididos em não seletivos (p.ex., fenoxibenzamina e fentolamina) e seletivos (alfa1 – prazosina e alfa2 – ioimbina).

A fentolamina e a prazosina são antagonistas competitivos reversíveis, enquanto a fenoxibenzamina é um antagonista irreversível.

Antagonistas não seletivos de receptores alfa-adrenérgicos

As drogas principais são a fenoxibenzamina e a fentolamina. Seus efeitos (colaterais) são: hipotensão postural, congestão nasal, taquicardia, inibição da ejaculação e redução da retenção urinária.

Fenoxibenzamina e haloalquilaminas

Liga-se covalentemente ao receptor, ou seja, faz bloqueio irreversível de receptores alfa1 e alfa2. Dessa forma, promove vasodilatações arteriolar e venosa, com redução da RVP, da pré-carga e da PA média. Além disso, há aumento da frequência cardíaca e do DC, por bloqueio alfa2 – aumento do tônus simpático, mas como alfa1 está inibido, NE age em receptor beta; além disso, por reduzir a PA, aumenta a frequência cardíaca por barorreflexo (que aumenta a ativação simpática).

Tem grande importância clínica no tratamento pré-cirúrgico do feocromocitoma, pois o antagonismo é irreversível. Na manipulação do tumor, pode ocorrer enorme descarga de catecolaminas que levariam a uma crise hipertensiva resultando em provável morte. Caso o antagonista fosse reversível, elevadas concentrações de catecolaminas deslocariam o antagonista do receptor.

Outro uso: tratamento de hiperplasia prostática benigna (auxilia na micção; receptor alfa induz a crescimento de músculo liso).

Efeitos colaterais: hipotensão postural e congestão nasal.

Fentolamina e tolazolina

Ao contrário da fenoxibenzamina, liga-se de forma reversível ao receptor alfa-adrenérgico. Seus efeitos são: dilatação arterial e venosa, com redução da RVP e da PAM; aumento da frequência cardíaca e do DC.

É utilizada para o controle da PA de pacientes com feocromocitoma, por reduzir a PA. Além disso, é usada no tratamento para crises hipertensivas (como na retirada abrupta da clonidina e ingestão de alimentos ricos em tiramina associados a uso de IMAO).

O principal efeito (adverso) é a hipotensão postural.

Antagonistas seletivos de receptores alfa1-adrenérgicos

As drogas principais são prazosina, terazosina, doxazosina, alfuzocina e tansulosina. O uso clínico delas está indicado para tratamento de hipertensão, hiperplasia prostática benigna (HPB) (melhora a retenção urinária e promove relaxamento esfincteriano). Embora sejam seletivos, em elevadas concentrações são capazes de se ligar a receptores alfa2-adrenérgicos. O mecanismo de ação é composto por dilatação arterial e venosa e redução da RVP e PAM, sem alteração da frequência cardíaca e do DC (podem promover taquicardia reflexa).

Por ser seletivo, não diminui o tônus simpático como os não seletivos e, dessa forma, não há um aumento da secreção de NE com consequente ação em receptor beta. Hipotensão postural é o principal efeito adverso.

Antagonistas beta-adrenérgicos

Os antagonistas beta-adrenérgicos podem ser subdivididos em não seletivos (p.ex., propranolol) e seletivos (beta1 – atenolol e beta1 com efeitos adicionais – carvedilol). Outra possível classificação é dividir em gerações: a primeira geração reúne os não seletivos; a segunda geração reúne os beta1-seletivos; e a terceira geração reúne os não seletivos ou beta1-seletivos com efeitos cardiovasculares adicionais. Vale lembrar que, embora sejam seletivos, em elevadas doses podem bloquear beta2 também. O mecanismo de antagonismo é competitivo reversível.

Efeito rebote: a parada abrupta do uso de beta-bloqueadores leva a sintomas graves como arritmias cardíacas, agravamento da insuficiência coronariana, infarto do miocárdio e morte súbita. Os possíveis mecanismos são: cessação dos efeitos protetores dos beta-bloqueadores, aumento da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos, aumento do número de receptores beta-adrenérgicos (*up-regulation*) e aumento das catecolaminas circulantes.

Atividade simpatomimética intrínseca (atividade agonista parcial): alguns beta-bloqueadores, além de impedir o acesso das catecolaminas aos receptores bloqueados, podem ativar ligeiramente os receptores beta, assegurando, assim, um tônus simpático basal.

Antagonistas não seletivos de receptores beta-adrenérgicos

As drogas principais são propranolol, nadolol e timolol. Os efeitos terapêuticos são: ausência de vasodilatação, redução da frequência cardíaca, redução da contração cardíaca e redução da contração muscular. Há redução do tônus simpático centralmente e redução da liberação de renina. Importante: têm pouco ou nenhum efeito quando atividade simpática está normal (normotenso ou repouso).

Usos clínicos: hipertensão, angina (reduz trabalho cardíaco), arritmias pós-IAM, tremor de ansiedade

e glaucoma de ângulo aberto – reduz formação de humor aquoso. Atualmente, é droga profilática de enxaqueca (cefaleia hemicraniana com ou sem aura).

Seus efeitos (colaterais) são: broncoconstrição (não se deve usar essas drogas em pacientes asmáticos), hipoglicemia (reduz liberação de glicose pelo fígado – diabéticos tratados com insulina não sentirão os efeitos da hipoglicemia), depressão, letargia, fadiga e pesadelos. Em caso de bradicardia, deve-se reduzir a dose de forma gradual, pois essa droga causa efeito rebote.

Antagonistas seletivos de receptores beta1-adrenérgicos

As drogas principais são atenolol, alprenolol (agonista parcial) e oxprenolol (agonista parcial). Os efeitos terapêuticos são: diminuição da frequência cardíaca e da contração cardíaca e redução da liberação de renina. Uso clínico: hipertensão, arritmias pós-IAM e angina. Embora sejam seletivos, em elevadas concentrações podem bloquear receptores beta2. Dessa forma, não devem ser utilizados em pacientes asmáticos e diabéticos. A retirada do remédio deve ser gradual para evitar o efeito rebote.

Antagonistas beta-adrenérgicos de terceira geração

Ainda há poucos estudos que identifiquem todos os usos clínicos dessas drogas. Além de bloquearem seletivamente, ou não, os receptores beta-adrenérgicos, apresentam outros efeitos.

Carvedilol e labetalol

O carvedilol é um antagonista beta-adrenérgico e alfa1-adrenérgico (com relação de bloqueio 7:1) com efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Sua vantagem é o bloqueio em alfa1, que reduz a RVP e leva a maior perfusão tecidual. Dessa forma, tem uso promissor em diabéticos. Atualmente, é indicado para tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca. O labetalol tem o mesmo efeito do carvedilol, mas está indicado para gestantes.

Nebivolol

O nebivolol é um antagonista beta1, beta2 e agonista parcial beta3-adrenérgico, causando vasodilatação adicional dependente do endotélio (via NO). Tem como vantagem a possível utilização em pacientes diabéticos.

Antiadrenérgicos de ação indireta

Interferem na síntese ou na liberação de neurotransmissor.

Os principais exemplos são: clonidina, alfa-metildopa, guanabenzeno, moxonidina e rilmenidina.

Agonistas alfa2-seletivos

Agentes sedativos clássicos (analgesia e sedação semelhante às provocadas pelo estímulo de receptores opioides); reduzem a atividade simpática e promovem acentuado relaxamento muscular. Indicações comuns: efeitos cardiopulmonares, ataxia, ptose labial, aumento da glicemia e glicosúria, redução da motilidade intestinal, aumento da tonicidade uterina, etc.

- Clonidina
  - Indicações: hipertensão (diminui cAMP diminuindo o influxo de cálcio e, assim, a exocitose de NE; dessa forma, inibe a transmissão neuronal reduzindo o tônus simpático).
  - Efeitos (colaterais): hipotensão postural, sedação e bradicardia.

Alfa-metildopa

A alfa-metildopa é um falso neurotransmissor, pois, na metabolização dessa molécula, forma alfa-metilnoradrenalina. O mecanismo de ação é parecido com o da clonidina (agonista alfa2-adrenérgico).

Essa droga é um agonista alfa2-adrenégico e tem ações periféricas e centrais. É usada na hipertensão na gravidez e tem como efeitos adversos: depressão, dificuldade de concentração, sedação, disfunção sexual e hipotensão postural.

Agonistas de receptores imidazólicos

Atuam em receptores imidazólicos na região ventrolateral da medula, causando redução da resistência periférica total, redução da PA, da frequência cardíaca, do DC e da secreção de renina. Exemplos: moxonidina e rilmenidina.

ANTAGONISTAS DE CANAL PARA CÁLCIO

Os antagonistas de canal para cálcio são úteis no tratamento da HAS por diminuírem a RVP. Como a contração do músculo liso vascular depende do

cálcio, a inibição de canais para cálcio voltagem-dependentes é importante para reduzir a vasoconstrição. Outros mecanismos que promovem a contração são: receptores AT1 de angiotensina II e receptores adrenérgicos. Há vários tipos de canais para cálcio voltagem-dependentes, mas essas drogas agem no tipo L. Há classicamente três classes de drogas: fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem) e di-hidropiridinas (nifedipina). A primeira classe age majoritariamente no músculo cardíaco, sendo útil para HAS associada à coronariopatia; a última classe age sobretudo no músculo liso vascular; a segunda, age nos dois locais.

Especificamente em relação às di-hidropiridinas, devem-se destacar os possíveis efeitos colaterais: edema de membros inferiores, hipotensão postural, vertigem, cefaleia, cansaço, taquicardia reflexa e rubor facial. Alguns exemplos: nifedipina, amlodipina, felodipina e nitrendipina. Essas drogas são úteis no tratamento da hipertensão em idosos, principalmente em quadros de hipertensão sistólica isolada.

As outras duas classes, fenilalquilaminas e benzotiazepinas, das quais se destacam o verapamil e diltiazem, especificamente, serão vistas com maior detalhe depois. Os efeitos colaterais são: constipação intestinal, bradicardia, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, hipotensão postural, vertigem, cefaleia, cansaço e rubor facial. São contraindicados em gestantes.

VASODILATADORES DIRETOS

Os vasodilatadores diretos são utilizados em situações específicas, principalmente em crises hipertensivas e apenas em associação com outras drogas, pois, em razão de intensa e rápida redução da PA, ativam o SRAA e simpático. Há três drogas principais: nitroprussiato de sódio, hidralazina e minoxidil.

Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio age por liberação de NO que ativa a via guanilato ciclase-cGMP-PKG resultando em vasodilatação, mimetizando a produção endotelial de NO, que está reduzida em pacientes hipertensos. Dilata tanto arteríolas quanto vênulas. Trata-se de uma molécula instável que se decompõe em condições alcalinas ou sob exposição da luz. Sua ação tem início em 30 segundos, e o pico hipotensor ocorre em 2 minutos. Deve ser utilizado em pequenas concentrações, pois sua metabolização produz cianeto e tiocianato. Seu uso é praticamente restrito ao hospital, sendo titulado gota a gota até que a pressão normalize-se.

Hidralazina

A hidralazina relaxa diretamente o músculo liso arteriolar. Seu mecanismo de ação molecular não está totalmente esclarecido, mas envolve uma redução dos níveis de cálcio intracelular por IP3, estímulo de

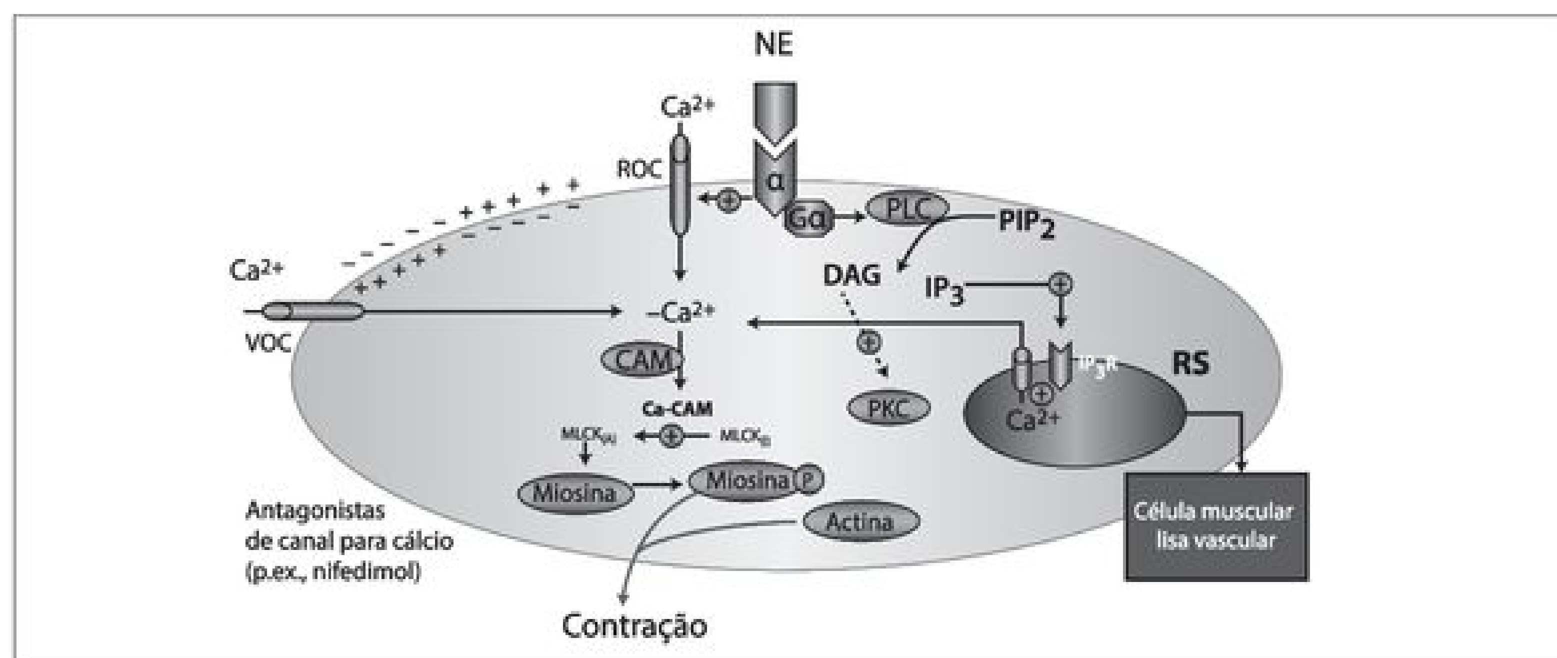


Figura 13. **Mecanismo de ação de antagonistas de canal pelo cálcio (benzotiazepinas e di-hidropiridinas).**
Fonte: Ana Paula Dantas. Farmacologia – BMF0220 (ICB-USP), 2013.

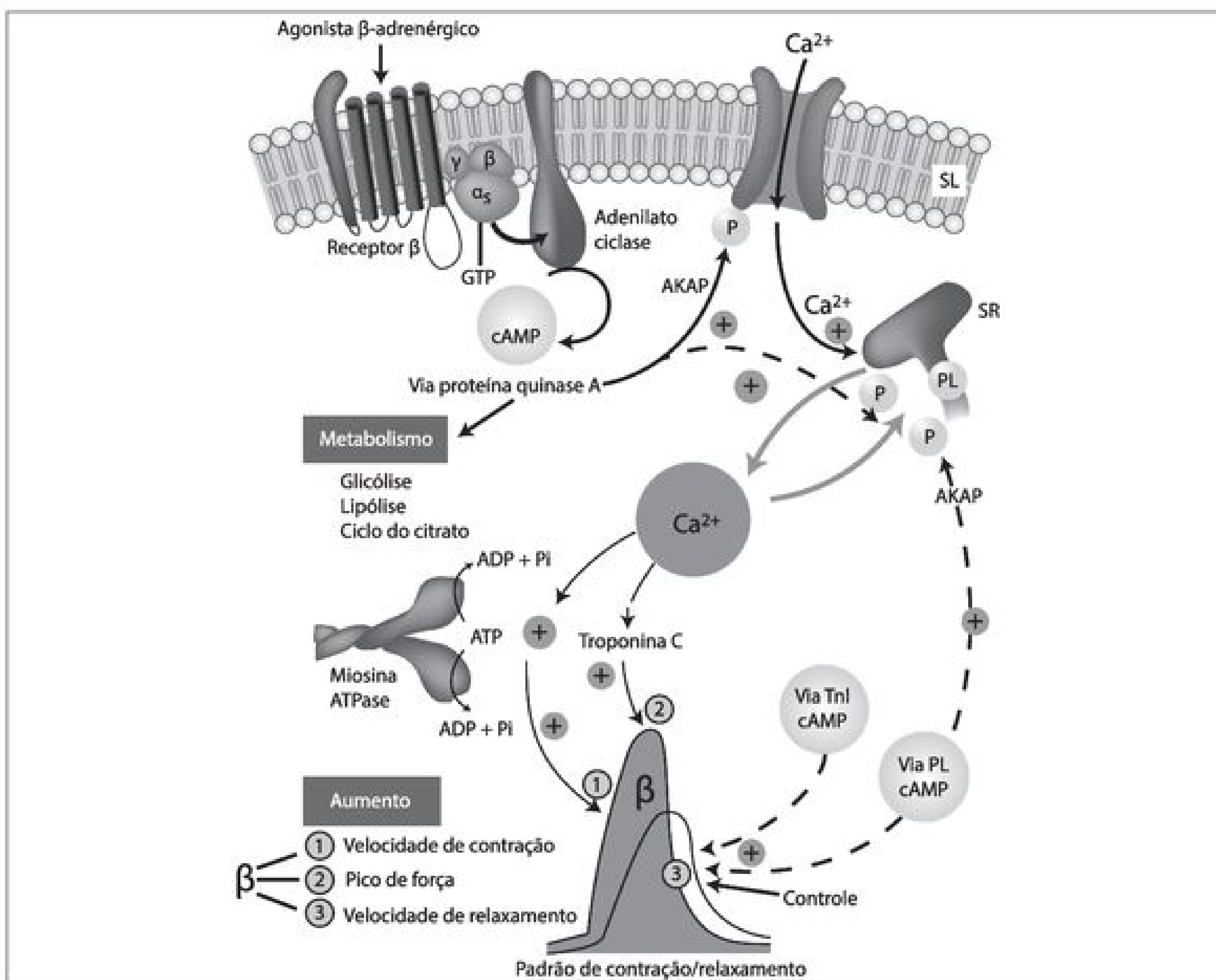


Figura 14. Efeitos do cálcio na contração muscular.
Fonte: Bonow et al.

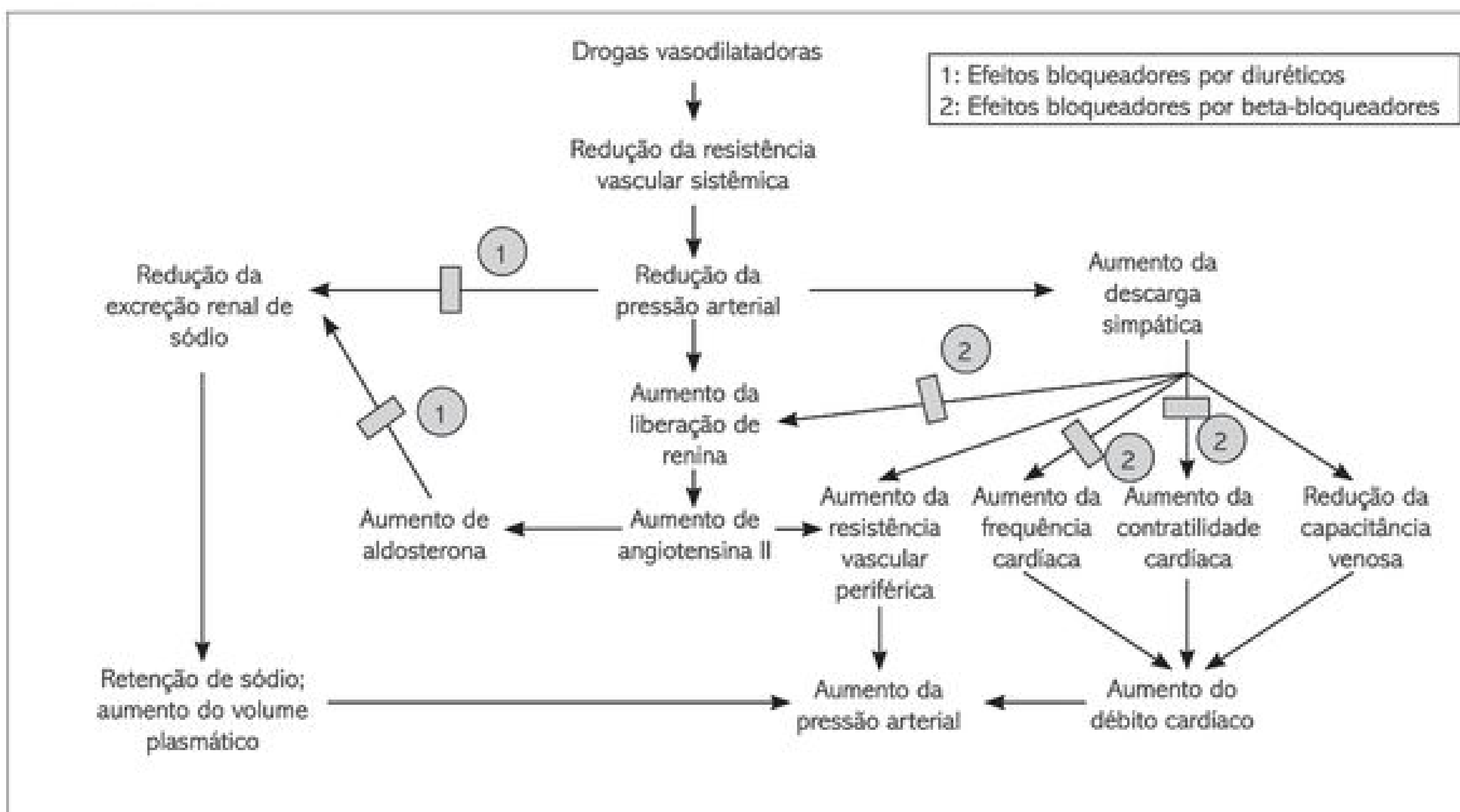


Figura 15. Efeitos de drogas vasodilatadoras.
Fonte: Katzung et al., 2012.

canais para potássio sensíveis a cálcio e NO. É utilizado em emergências hipertensivas, principalmente em gestantes. Causa cefaleia, hipotensão postural e taquicardia reflexa.

Minoxidil

O minoxidil ativa canais para potássio sensíveis a ATP, causando hiperpolarização e relaxamento do músculo liso. Promove vasodilatação arteriolar e diminuição da RVP. É utilizado em hipertensão refratária. Os efeitos colaterais são: cefaleia, hipotensão postural, taquicardia reflexa, retenção de sódio e hipertricose (utilizado na forma de solução para calvície).

Nota: o diazóxido ativa canais para potássio sensíveis a ATP assim como o minoxidil. Contudo, atualmente, ele é mais utilizado em emergências hipoglicêmicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Adrógue HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis oh hypertension. N Engl J Med 2007; 356(19):1966-78.
2. August P. Initial treatment of hypertension. N Engl J Med 2003; 348(7):610-7.
3. Bernstein KE, Fuchs S. Angiotensin II and JAK2 put on the pressure. Nature Medicine 2010; 16(2):165-6.
4. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II – renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(6):966-72.
5. Bishop T, Figueredo VM. Hypertensive therapy: attacking the renin-angiotensin system. West J Med 2001; 175(2):119-24.
6. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
7. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
8. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
9. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. Mol Cell Endocrinol 2012; 350(2):151-62.
10. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin ii type 2 receptor research in the cardiovascular system. Hypertension 1999; 33(2):613-21.
11. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
12. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
14. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1):1-51.
15. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(8):621-36.

40

FARMACOLOGIA DOS AUTACOIDES

INTRODUÇÃO

Os autacoides são mensageiros químicos que agem localmente, seja de forma autócrina ou parácrina, diferentemente dos hormônios, mensageiros químicos que agem a distância. Dessa forma, os autacoides poderiam ser denominados "hormônios locais".

HISTAMINA E ANTI-HISTAMÍNICOS

A histamina é sintetizada majoritariamente nos mastócitos tissulares e nos basófilos, presentes na circulação. Também é formada nas próprias células da epiderme, no sistema nervoso central (SNC) e no trato gastrointestinal (TGI), de forma que os tecidos são ricos em histamina (daí, o nome histamina – amina dos tecidos). É formada com base na histidina, que sofre uma descarboxilação pela enzima L-histidina descarboxilase formando histamina. A histamina é metabolizada por duas vias principais: a primeira, mais importante, a enzima N-metiltransferase metila a histamina, que é depois metabolizada pela MAO-B; a segunda via é caracterizada pela oxidação da histamina pela enzima diamina oxidase, que é depois metabolizada pela enzima fosforribosiltransferase, formando um derivado do ácido imidazolacético.

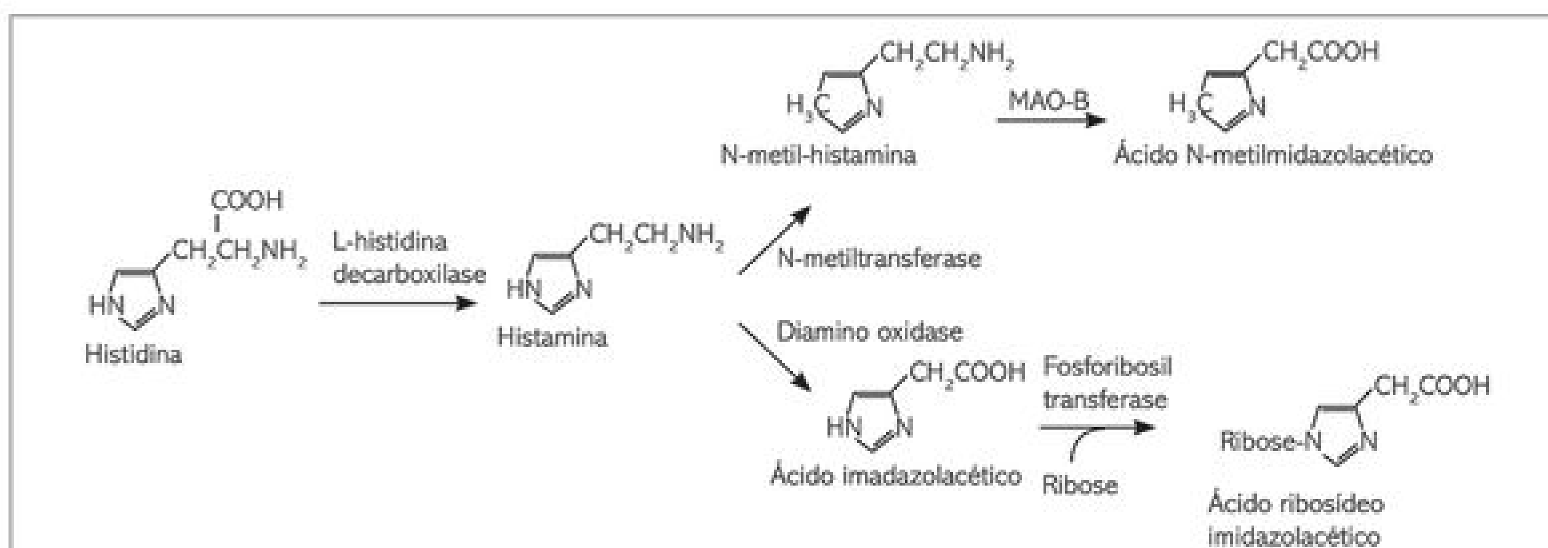


Figura 1. Biossíntese e metabolização de histamina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Há quatro tipos de receptores de histamina: H1, H2, H3 e H4. O primeiro a ser descoberto, o receptor H1, está presente no músculo liso, no endotélio vascular e no SNC; o segundo, receptor H2, está presente nas células parietais gástricas, no músculo cardíaco, nos mastócitos e no SNC; os outros dois foram descobertos recentemente, mas acredita-se que o receptor H3 esteja no SNC majoritariamente, sobretudo na membrana pré-sináptica, e que regule a secreção de histamina, sendo um autorreceptor; já o receptor H4 estaria presente nas células hematopoéticas e na mucosa gástrica. A Tabela 1 sintetiza essas informações e mostra a via de sinalização que cada receptor ativa.

A histamina tem vários efeitos fisiológicos: estímulo da secreção ácida gástrica (via receptor H2); estimulante central – controla ciclo vigília-sono, ritmo circadiano e de alimentação, imunidade, aprendizado, memória, temperatura e saciedade (importante: via receptor H1 regula saciedade e estado de alerta); e liberação de outros autacoides. Especificamente no aparelho circulatório, nos vasos, a histamina causa importante vasodilatação, sobretudo em vasos de menor calibre, como arteríolas e vênulas, resultando em queda da pressão arterial (PA); ainda promove, na microvasculatura, contração endotelial, aumentando a permeabilidade que resulta em edema local. No coração, via receptor H2, aumenta a contratilidade e a frequência cardíaca; esses efeitos são mascarados quando a injeção de histamina é sistêmica, em razão da queda da PA que ela promove. No aparelho respiratório, a histamina causa broncoconstrição e aumento da secreção brônquica via receptor H1. Em excesso, a histamina apresenta efeitos semelhantes aos da acetilcolina, aumentando o peristaltismo e podendo gerar cólica (reforço da ação da musculatura lisa).

Deve-se destacar a reação tríplice de Lewis promovida pela injeção subcutânea de histamina: eritema primário, eritema secundário e pápula. O eritema primário ocorre por ação direta da histamina nos vasos (receptor H1), juntamente com uma ação indireta de óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI2). O eritema secundário ocorre mais lentamente por estímulo axonal (nota: o teste da histamina está alterado em lesões de hanseníase), e a pápula ocorre por aumento da permeabilidade capilar.

Tabela 1. Subtipos de receptores de histamina

Subtipo de receptor	Mecanismos de sinalização pós-receptor	Distribuição tissular
H1	$G_{q/11}$ → aumento de IP3, DAG e Ca^{2+} intracelular, ativação de NFkB	Músculo liso, endotélio vascular, encéfalo
H2	Gs → aumento de cAMP	Células gástricas parietais, músculo cardíaco, mastócitos, encéfalo
H3	$G_{i/o}$ → redução de cAMP	SNC e alguns nervos periféricos
H4	$G_{i/o}$ → redução de cAMP, aumento de Ca^{2+} intracelular	Células hematopoéticas, mucosa gástrica

Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Tabela 2. Ações fisiológicas principais da histamina

Tecido	Efeito da histamina	Manifestações clínicas	Subtipo de receptor
Pulmões	Broncoconstrição	Sintomas símiles a asma	H1
Músculo liso vascular	Dilatação vênula pós-capilar, dilatação arteriolar terminal, venoconstrição	Eritema	H1
Endotélio vascular	Contração e separação de células endoteliais	Edema	H1
Neurônios periféricos	Sensibilização de terminais nervosos aferentes	Coceira, dor	H1
Coração	Pequeno aumento da frequência cardíaca e contratilidade	Menores	H2
Estômago	Aumento da secreção ácida gástrica	Úlcera péptica, pirose	H2
SNC	Neurotransmissor	Ritmo circadiano, estado de alerta	H3

Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

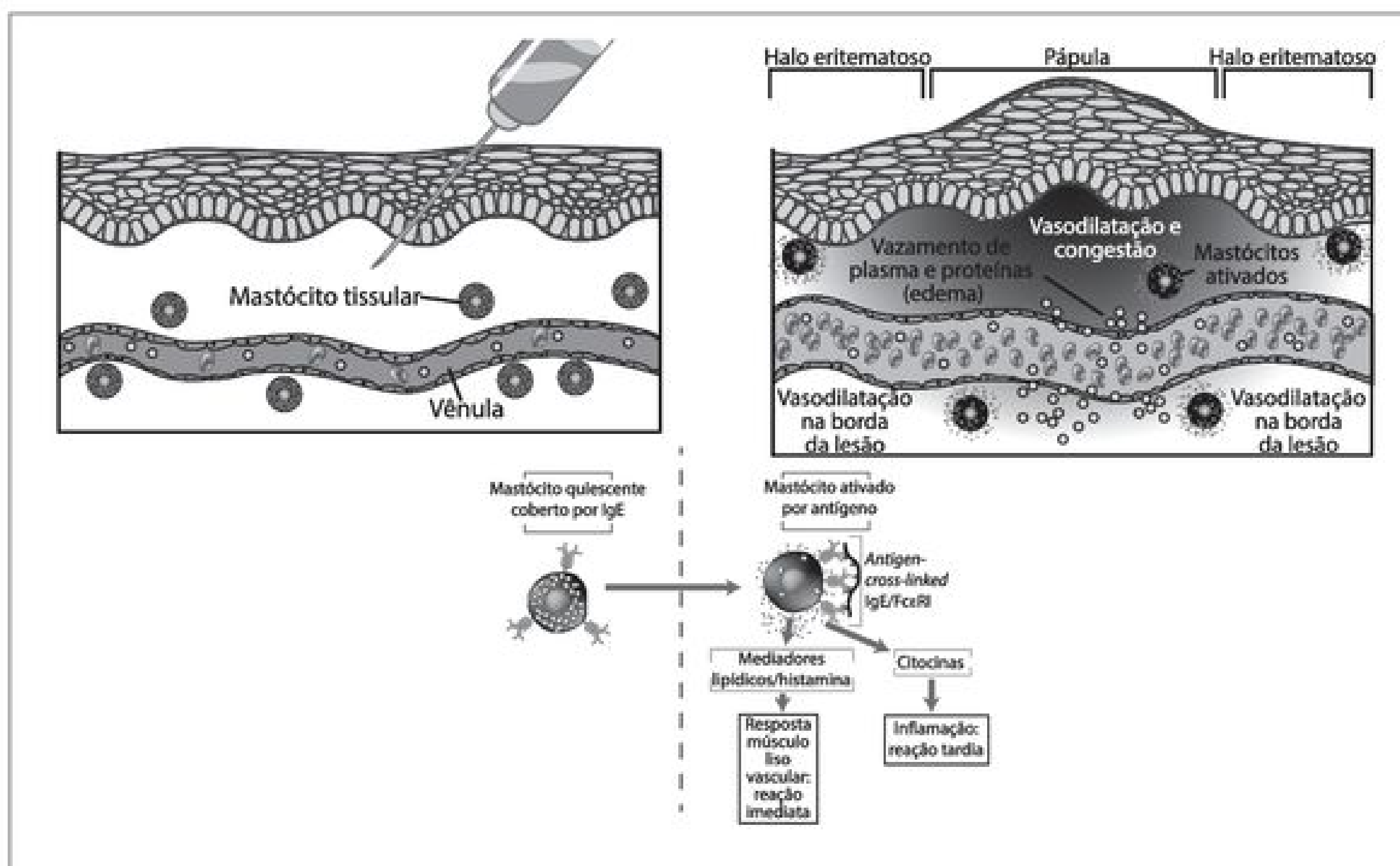


Figura 2. Efeitos da histamina.
Fonte: Abbas et al.

As reações de hipersensibilidade imediata – tipo I – são mediadas via IgE e culminam na liberação de histamina, citocinas e mediadores lipídicos e estão envolvidas em patologias importantes, como rinite alérgica, asma, urticária, etc.

Do ponto de vista farmacológico, a histamina tem seu uso limitado a agentes diagnósticos: hiper-reatividade brônquica em asmáticos, controle positivo em testes de alergia ou diagnóstico de lesões dermatológicas decorrentes de hanseníase. Os antagonistas de receptor de histamina foram vistos em parte no Capítulo 36 – "Úlceras pépticas".

Antagonistas de receptor H1

Os antagonistas de receptor H1 são antagonistas competitivos (nota: atualmente, acredita-se que sejam agonistas inversos, ou seja, reduzem a atividade do receptor e competem pela histamina). Ganharam espaço na farmacologia em razão das alergias. O mecanismo de ação é simples: reduzem os efeitos da ativação do receptor H1, ou seja, bloqueiam o aumento da permeabilidade capilar e a formação de edema causada pela histamina e bloqueiam a vasodilatação (em parte) causada pela histamina. Possuem efeito de reduzir o prurido das alergias, mas são poucos efetivos em reduzir a secreção gástrica (que é mediada por receptor H2) e a hipotensão. Apresentam ainda efeito sedativo importante (principalmente os de primeira geração), por bloquearem os receptores H1 do SNC. Outros efeitos são: anestesia local (por vezes mais intensa do que a promovida pela procaína) e ação anticolinérgica.

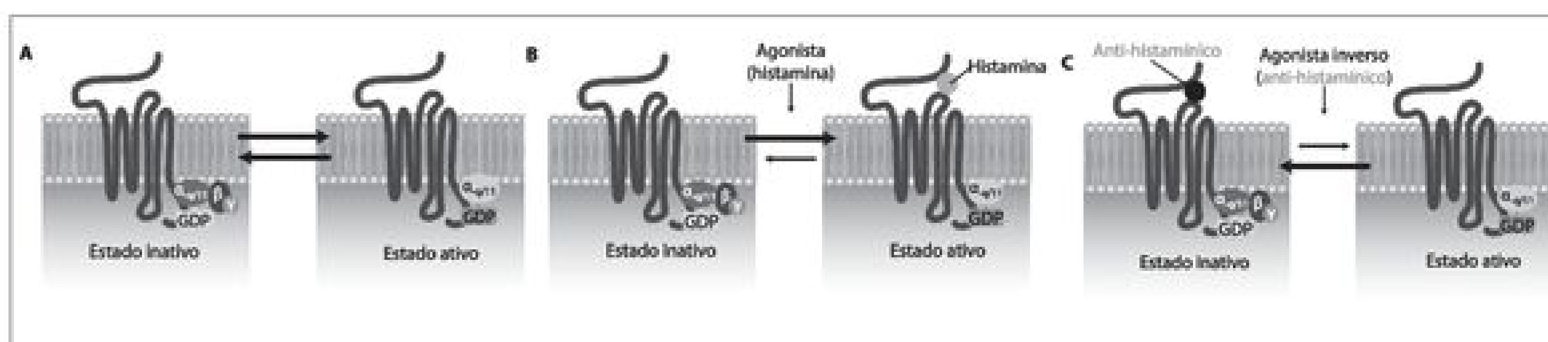


Figura 3. Receptor H1 – efeito da histamina e dos anti-histamínicos.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Os usos clínicos são: doenças alérgicas – supressão dos sintomas, cinestoses e sedação. Os efeitos adversos são: sedação (que, às vezes, pode ser útil no tratamento em questão), zumbido, incoordenação, fadiga, visão embaçada, diplopia, euforia, insônia, tremores, perda de apetite, náusea, vômitos, constipação ou diarreia.

No choque anafilático, os antagonistas H1 são pouco efetivos, por isso prefere-se utilizar adrenalina para antagonizar os efeitos patológicos da histamina.

Os antagonistas de receptor H1 são classificados em duas gerações. A primeira geração é composta por drogas que passam a barreira hematoencefálica e, portanto, apresentam efeito sedativo importante, às vezes até comprometendo seu uso e causando limitações. Exemplos: prometazina (Fenergan®), hidroxizina, clorfeniramina, difenidramina e dimenidrinato (Dramin®). A segunda geração é composta por drogas não sedativas, ou seja, que não ultrapassam a barreira hematoencefálica. O clássico exemplo é a terfenadina, cujo efeito colateral principal é arritmia cardíaca, por vezes letal. Epidemiologicamente, isso ocorreu em populações que ingeriam muita toranja (*grapefruit*), que bloqueia a P450 envolvida na metabolização da terfenadina, promovendo, então, acúmulo da droga em níveis bastante elevados que bloqueariam canais para potássio. Dessa forma, utilizam-se, hoje em dia, os metabólitos ativos, como a fexofenadina, que não tem efeito cardíaco. Exemplos de drogas da segunda geração: loratadina, desloratadina e fexofenadina.

BRADICININA – SISTEMA DAS CALICREÍNAS-CININAS

Dano tissular, reações alérgicas, infecções e outros eventos inflamatórios ativam uma série de reações proteolíticas que geram bradicinina e calidina (juntas, são chamadas de cininas) na circulação e nos tecidos. Os metabólitos das cininas são peptídios autacoides que têm participação na resposta inflamatória produzindo dor, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Deve-se destacar que a bradicinina foi descoberta por Maurício Rocha e Silva com base no veneno da jararaca. Ele estudou os efeitos da bradicinina no íleo isolado de cobaia e percebeu que promovia contração mais lenta, daí o nome bradicinina.

A bradicinina é um nonapeptídio, e a calidina é um decapeptídio contendo uma lisina adicional a montante (N-terminal). Os dois peptídios são clivados de globulinas chamadas cininogênios. Há dois cininogênios: de alto peso molecular (HMW) e de baixo peso molecular (LMW). Essa clivagem é estimulada por calicreína, que é ativada pelo fator de Hageman ativado (fator XII da via de coagulação). A metabolização das cininas ocorre por várias enzimas: aminopeptidase P, DPP-IV, cininase I e cininase II (ECA – enzima conversa de angiotensina). A cininase I é importante, porque forma des-Arg-cininas, ou seja, retira a arginina carboxiterminal. A cininase II é responsável por formar peptídios inativos.

Há dois receptores nesse sistema: B1 e B2. O receptor B1 só é ativado por des-Arg-cininas, promovendo liberação de NO e prostaglandinas, causando vasodilatação, recrutamento de leucócitos e dor (crônica). O receptor B2 é ativado por cininas e promove a liberação de NO, prostaglandinas e EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*), causando vasodilatação, excreção de sódio e dor (aguda).

Aprotinina é um inibidor de calicreína que foi utilizado em cirurgias cardíacas para reduzir o sangramento. No entanto, análises retrospectivas mostraram resultados desfavoráveis, por isso seu uso foi descontinuado. O antagonista de receptor B2 (p.ex., HOE-140; icatibanto) e o antagonista de receptor B1 (p.ex., des-Arg-HOE 140) não têm uso clínico ainda. Os fármacos antibradicininérgicos têm ação limitada em relação aos anti-H1. Nota: no angioedema ocasionado por bradicinina (p.ex., deficiência do inibidor de C1), as drogas icatibanto, ecallantide (inibidor de calicreína) e Berinert® (inibidor de C1) têm mostrado utilidade.

Importante: ao usar inibidor da ECA (cininase II), aumentam-se os níveis de bradicinina, pois inibe-se

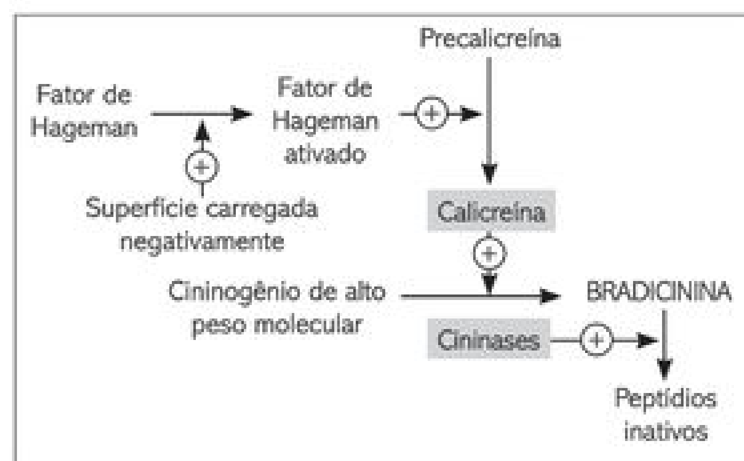


Figura 4. Síntese de bradicinina.
Fonte: Rang et al., 2012.

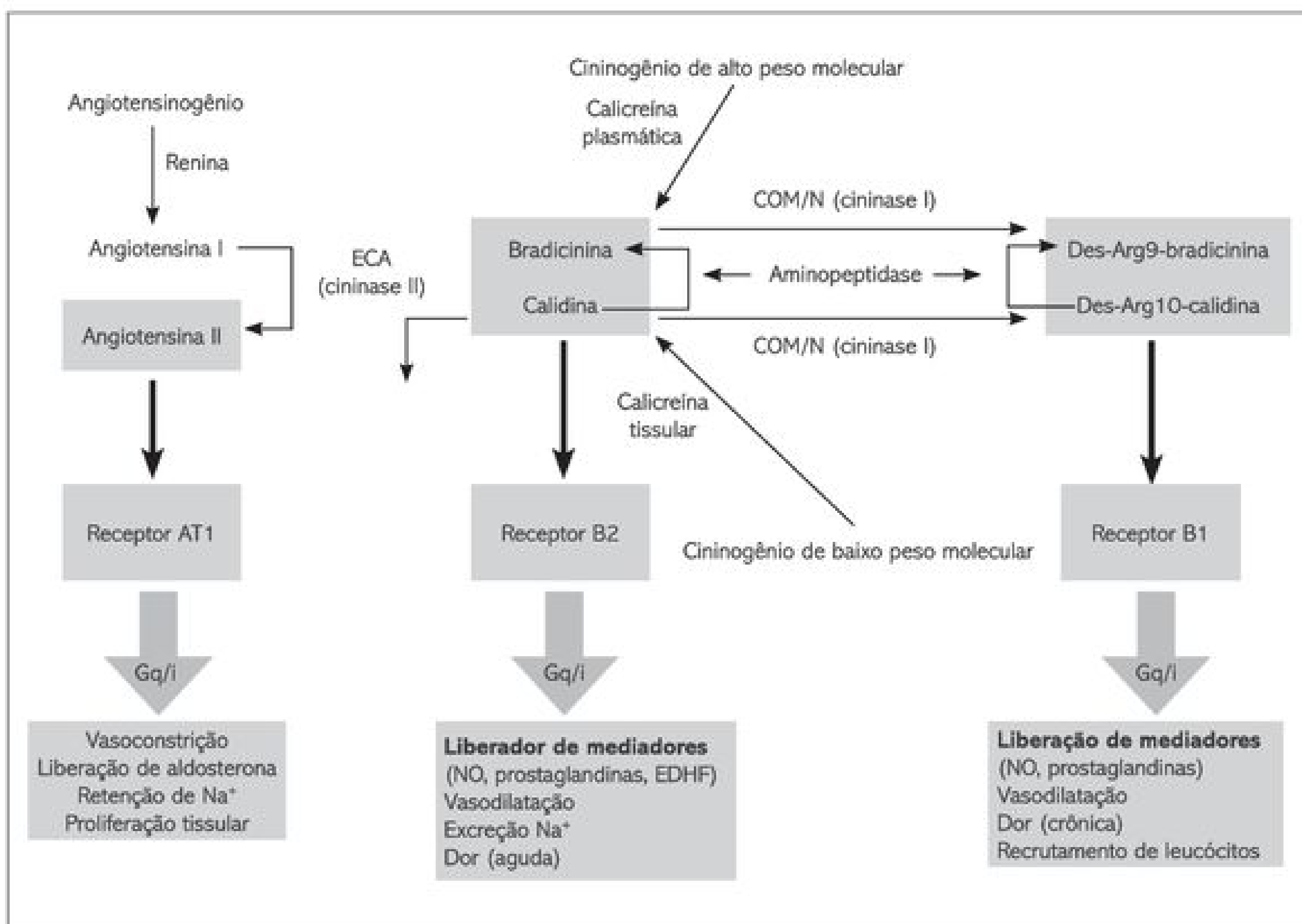


Figura 5. **Efeitos dos receptores B1 e B2 e seus agonistas.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

sua metabolização. Dessa forma, a tosse seca, efeito colateral importante dessas drogas, provavelmente se deve ao acúmulo de bradicinina no pulmão, aumentando a inflamação local (angioedema por inibidor da ECA é outro possível efeito que é pouco revertido por epinefrina).

MEDIADORES LIPÍDICOS

Os mediadores lipídicos são autacoides que não são encontrados pré-formados nas células, mas são produzidos com base em precursores fosfolipídicos. Os principais grupos dentro da classe dos mediadores lipídicos são: prostaglandinas (PG; acreditava-se que eram derivadas da próstata, daí o nome), PGI2, tromboxano (TXA), leucotrienos (LT), lipoxinas, quimiotaxinas e PAF. Grande parte delas vem da metabolização do ácido araquidônico (AA) com base em fosfolipídios de membrana sob ação da enzima fosfolipase A2 (PLA2), que também origina lisoglicerilfosforilcolina, precursor do PAF. A ativação da PLA2 ocorre por fosforilação, evento desencadeado por ação da trombina nas plaquetas, do C5a nos neutrófilos, da bradicinina nos fibroblastos e das reações antígeno-anticorpo nos mastócitos, além das lesões celulares. Há várias vias de metabolização do AA, que serão descritas a seguir.

Via da cicloxigenase

Há duas cicloxigenases (COX), embora atualmente já seja descrita uma COX-3. A COX-1 está presente na maioria das células como uma enzima constitutiva produtora de prostanoides (PG, PGI2 e TXA), enquanto a COX-2 é fortemente induzida por estímulos inflamatórios, por isso acredita-se que ela seja mais relevante para a terapia da inflamação. Ambas as enzimas formam endoperóxidos instáveis PGG2 e PGH2, que são rapidamente transformados por enzimas isomerases ou sintases em PGE2, PGI2, PGD2, PGF2 e TXA2. Os prostanoides são rapidamente metabolizados por enzimas em produtos inativos. Essas enzimas são muito presentes no pulmão, de forma que é local de rápida eliminação desses me-

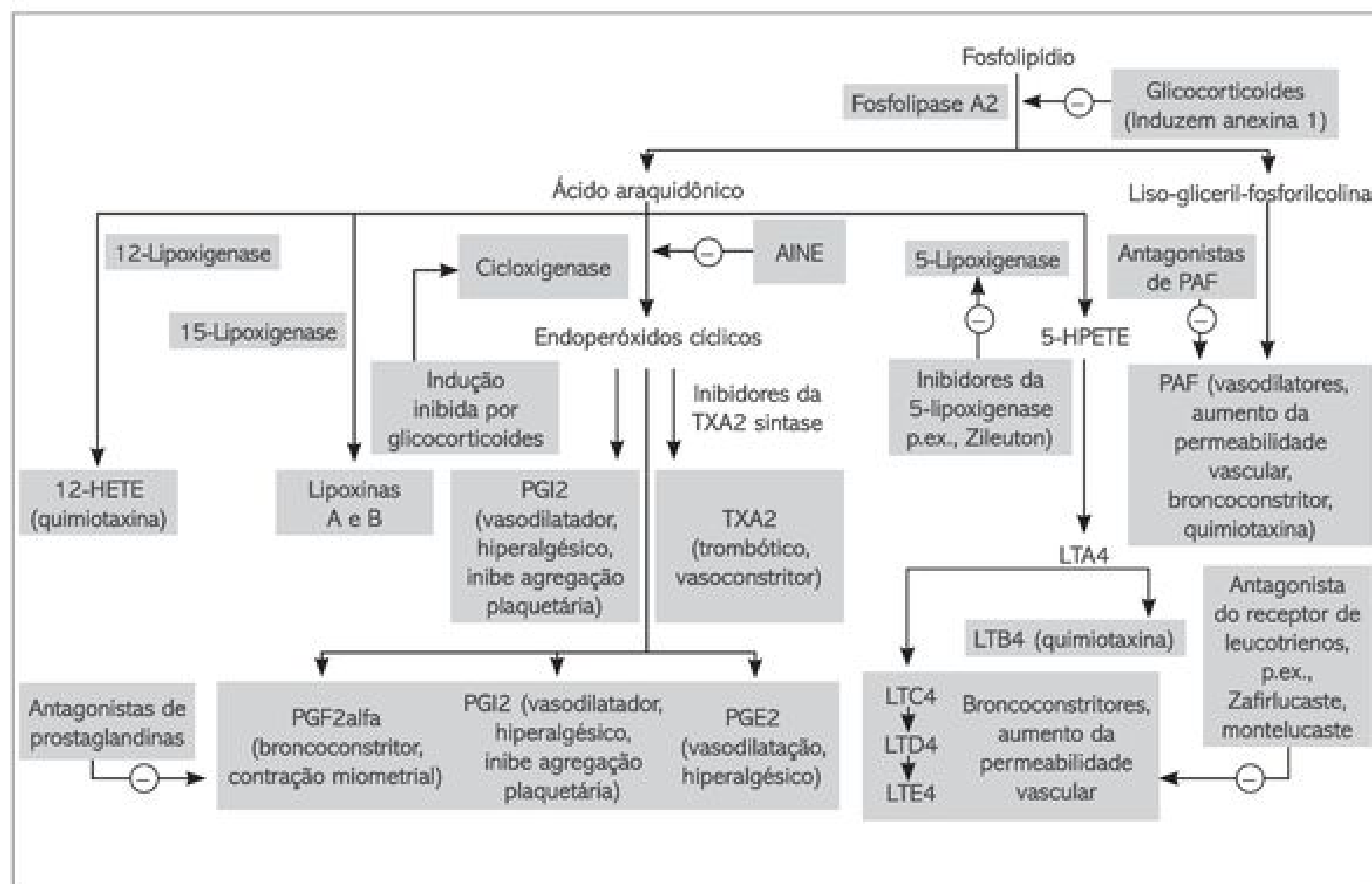


Figura 6. Mediadores lipídicos e seus efeitos.
Fonte: Rang et al., 2012.

diadores lipídicos. O tempo de meia-vida é em torno de segundos a minutos.

Para cada prostanoide, há um receptor. As PG E agem em receptor EP; as PG F agem em receptor FP; as PGI2, em receptor IP; os TXA, em receptor TP; as PG D, em receptor DP. A Tabela 3 e as imagens a seguir sintetizam os receptores, os ligantes, as ações e os fenótipos em ratos *knockout*, ou seja, efeito gerado quando esses receptores estão ausentes.

Especificamente na inflamação, os prostanoides são vasodilatadores e aumentam o efeito da bradicinina e da histamina sobre a permeabilidade capilar e sobre a sensibilização de fibras C de dor. A PG E é pirogênica, atuando no hipotálamo. Entretanto, alguns prostanoides apresentam efeitos anti-inflamatórios.

Via da lipoxigenase

A via da lipoxigenase origina as lipoxinas e os leucotrienos, que são principalmente produzidos pelos leucócitos e apresentam um sistema trieno conjugado de duplas ligações. As lipoxigenases são enzimas encontradas em várias células, mas principalmente em células pulmonares, plaquetas, mastócitos e leucócitos. O fármaco zileutin/zileutona inibe a 5-lipoxigenase, responsável pela formação dos leucotrienos. Seu uso não está bem fundamentado ainda na asma. Há dois tipos principais de receptores para leucotrienos: BLT e CysLT.

O BLT tem como ligante o leucotrieno B4, LTB4, importante agente quimiotáxico para neutrófilos e macrófagos, cujos feitos são: *up-regulation* da expressão de moléculas de adesão da membrana de neutrófilos e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, assim como a liberação de enzimas granulares em neutrófilos; em linfócitos e macrófagos, estimula a proliferação e a liberação de citocinas.

O CysLT tem como ligante os leucotrienos C4, D4, E4 e F4, sendo que todos apresentam uma cisteína em sua estrutura, pois, com base no leucotrieno A4 (que origina o B4 por ação da enzima hidrolase) sob ação da enzima glutationa S-transferase, ocorre inserção de uma cisteína (daí, CysLT – cisteinil-leucotrienos). Os CysLT agem nos sistemas respiratório e cardiovascular. No respiratório, promovem

Tabela 3. Receptores eicosanoides

Receptor	Ligante primário	Ligante secundário	Segundos mensageiros	Fenótipo principal em ratos *knockout*
DP1	PGD2		Aumento de cAMP	Redução da asma alérgica
DP2/CHRT2	PGD2	15d-PGJ2	Redução de cAMP, aumento de Ca^{2+} (Gi)	Aumento ou diminuição da inflamação alérgica da via aérea
EP1	PGE2	PGI2	Aumento de Ca^{2+} (Gq)	Redução da resposta do cólon a carcinogênios
EP2	PGE2		Aumento de cAMP (Gs)	Hipertensão sensível a sal; disfunção ovulatória e fertilização
EP3 I-VI, e, f	PGE2		Redução de cAMP, aumento de Ca^{2+} (Gi)/ aumento de cAMP (Gs), aumento de PLC, aumento de Ca^{2+} (Gq)	Resistência a pirogênios, redução da inflamação cutânea aguda
EP4	PGE2		Aumento de cAMP (Gs)	Ducto arterioso patente, redução da massa/ densidade óssea em ratos idosos, aumento da resposta inflamatória intestinal, redução da carcinogênese do cólon
FP A,B	PGF2alfa	IsoPs	Aumento de PLC, aumento de Ca^{2+}	Falha do parto
IP	PGI2	PGE2	Aumento de cAMP (Gs)	Aumento da resposta trombótica, redução da resposta a injúria vascular, aumento da aterosclerose, aumento da fibrose cardíaca, hipertensão sensível a sal, redução da inflamação articular
TP alfa,beta	TXA2	IsoPs	Aumento de PLC, aumento de Ca^{2+} (Gq, Gi, G12/13, G16); aumento de Rho, aumento da ativação de ERK (Gq, G12/13, G16)	Aumento do tempo de sangramento, redução da resposta a injúria vascular, redução da aterosclerose, aumento da sobrevida após enxerto cardíaco

Fonte: Goodman et al., 1996.

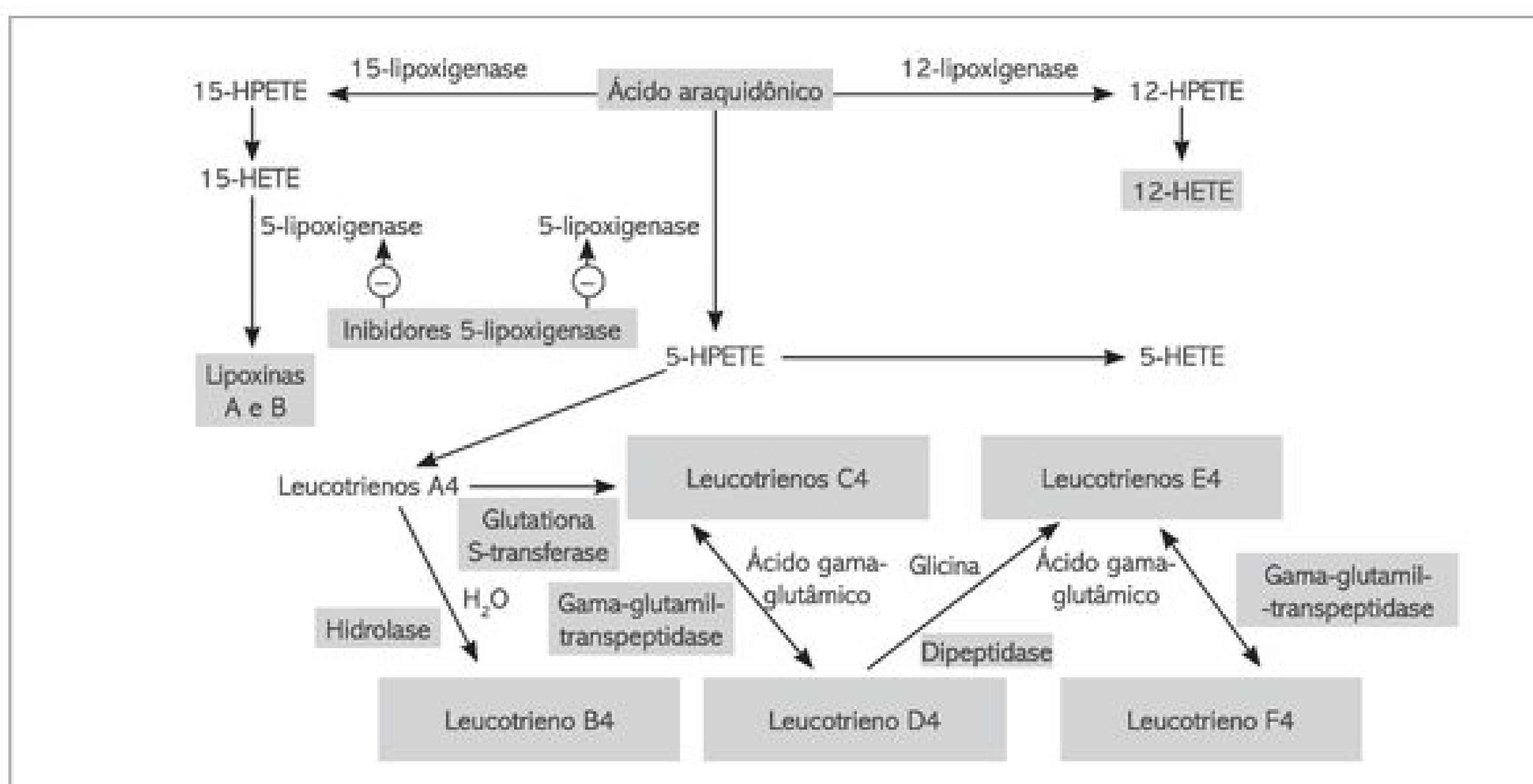


Figura 7. Via da lipoxigenase.
Fonte: Rang et al., 2012.

Tabela 4. Receptores eicosanoides

Receptor	Ligante primário	Ligante secundário	Segundos mensageiros	Fenótipo principal em ratos *knockout*
BLT1	LTB4		Aumento de Ca^{2+}, redução de cAMP	Pequena supressão de resposta inflamatória
BLT2	LTB4	12(S)-HETE 12(R)-HETE	Aumento de Ca^{2+}	?
CysLT1	LTD4	LTC4/LTE4	Aumento de PLC, aumento de Ca^{2+}	Redução da resposta imune vascular (inata e adaptativa); aumento da resposta inflamatória pulmonar e fibrótica
CysLT2	LTC4/LTD4	LTE4	Aumento de PLC, aumento de Ca^{2}	Redução da resposta inflamatória pulmonar e fibrótica

Fonte: Goodman et al., 1996.

contração da musculatura bronquiolar, aumento da secreção de muco e redução da condutância das vias aéreas e do fluxo expiratório máximo. No cardiovascular, promovem queda rápida e de curta duração da PA, assim como constrição de pequenos vasos coronarianos. Quando injetados de forma subcutânea, promovem a mesma reação tríplice de Lewis da histamina; e, quando aplicados de forma tópica no nariz, aumentam o fluxo sanguíneo nasal e a permeabilidade vascular local. Os antagonistas de receptor CysLT (zafirlucaste e montelucaste) são utilizados no tratamento da asma (ver Capítulo 43 – "Tratamento da asma").

As lipoxinas atuam sobre receptores específicos em neutrófilos, opondo-se à ação dos LTB4. Acredita-se que a aspirina aumente os níveis de lipoxinas.

Fator de ativação de plaquetas

As plaquetas estimuladas por trombina e a maioria das células inflamatórias podem liberar PAF. Os PAF atuam em receptores específicos produzindo vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e formação de pápula. Doses elevadas podem produzir hiperalgesia. É importante fator quimiotáxico para neutrófilos e monócitos e recruta eosinófilos na mucosa brônquica durante a fase tardia da asma, podendo ainda ativar a PLA2 e iniciar a síntese de eicosanoides. Apresenta, ainda, efeito espasmogênico no músculo liso do brônquio (e do íleo).

Nas plaquetas, o PAF estimula o metabolismo do AA e a produção de TXA2, produzindo alterações morfológicas e liberação do conteúdo dos grânulos, sendo importante na hemostasia e na trombose. O fármaco lexipafanto está ainda em estudo para o tratamento de pancreatite aguda, sendo antagonista do PAF.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 7.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

41

ANTI-INFLAMATÓRIOS

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios são representados pelos glicocorticosteroides e pelos agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Os três principais efeitos dessas drogas são: efeitos anti-inflamatórios, que modificam a resposta inflamatória, efeitos analgésicos, que reduzem alguns tipos de dor, e efeito antipirético, que reduz a temperatura elevada.

GLICOCORTICOSTEROIDES

Os glicocorticosteroides são liberados de acordo com a necessidade sob a influência de ACTH secretada pela hipófise anterior. Alguns detalhes sobre a síntese e a secreção endógena dos glicocorticosteroides podem ser vistos no Capítulo 23 – "Farmacologia do hipotálamo e da hipófise".

Os glicocorticosteroides interagem com receptores intracelulares específicos (superfamília de receptor nuclear). Os mecanismos conhecidos são: supressão geralmente atingida em conjunto com vários fatores de transcrição; indução que estimula a formação de mRNA específico; e liberação após fosforilação do receptor da anexina-1 (efeitos sobre a movimentação de leucócitos).

Os efeitos são: diminuição da atividade da fosfolipase A_2 (ou seja, toda a cascata do ácido araquidônico está prejudicada); inibição da indução da COX-2; diminuição da produção de prostanoides e leucotrienos; estabilização das membranas lissosomais; diminuição da reatividade vascular à histamina, bradicinina, etc.; diminuição de fenômenos proliferativos do conjuntivo; diminuição da migração celular ao foco inflamatório (inibição de moléculas de adesão); inibição da expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias; estímulo da expressão gênica de citocinas anti-inflamatórias; e inibição da síntese de COX e iNOS.

Os efeitos adversos surgem de doses elevadas ou administração prolongada, raramente da terapia de reposição. São eles: supressão da resposta a infecções ou lesões – infecções oportunistas, úlceras pépticas; interrupção súbita após tratamento prolongado – insuficiência adrenal aguda pela supressão da capacidade de síntese de cortisol; tratamento anti-inflamatório e imunossupressor – efeitos metabólicos, desequilíbrio hidroeletrolítico, síndrome de Cushing, osteoporose e risco de fraturas (necrose avascular da cabeça do fêmur), hiperglicemia (diabete melito), desenvolvimento de atrofia e fraqueza muscular, inibição do crescimento em crianças, glaucoma, aumento da pressão intracraniana e hipercoagulabilidade do sangue.

Em relação aos aspectos químicos, é importante que se atente às diferenças nas estruturas químicas dos vários corticosteroides. Tendo como base o cortisol, que possui 4 anéis e 21 átomos de carbono, modificações nessa estrutura base resultam em diferenças na farmacocinética e na farmacodinâmica. A dupla ligação no anel A e o grupo cetona no carbono 3 resultam em atividade glicocorticosteroide (em oposição à atividade mineralocorticosteroide) e anti-inflamatória. Uma dupla ligação entre os carbonos 1 e 2 aumenta a atividade glicocorticosteroide em relação à mineralocorticosteroide. A adição de um ligante flúor no anel B aumenta a atividade da molécula. A adição de ligante hidroxila no anel C (carbono 11) é fundamental para a atividade glicocorticosteroide e anti-inflamatória. O ligante metil no anel D (carbono 16) extingue a atividade mineralocorticosteroide. Alterações nos carbonos 16, 17 e 21 diferenciam as várias moléculas dos fármacos de uso tópico.

Em relação aos corticosteroides de uso tópico, deve-se atentar à biodisponibilidade e ao metabolismo de primeira passagem para determinar os efeitos colaterais sistêmicos. Por exemplo, a budesonida apresenta biodisponibilidade de 44%, enquanto a mometasona apresenta biodisponibilidade inferior a 0,1%. Da mesma forma, a ciclesonida é uma pró-droga metabolizada por CYP encontradas nos tratos aéreos superior e inferior, ou seja, esperam-se menos efeitos colaterais sistêmicos dessa droga em relação à budesonida, por exemplo.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os AINE são divididos em não seletivos (inibem tanto a COX-1 como a COX-2) e seletivos. Entre os seletivos, dá-se mais atenção aos seletivos para a COX-2, pois é a enzima que está expressa durante a inflamação, diferente da COX-1, que é de certa forma constitutiva. Há mais de 50 AINE, mas aqui são abordadas apenas

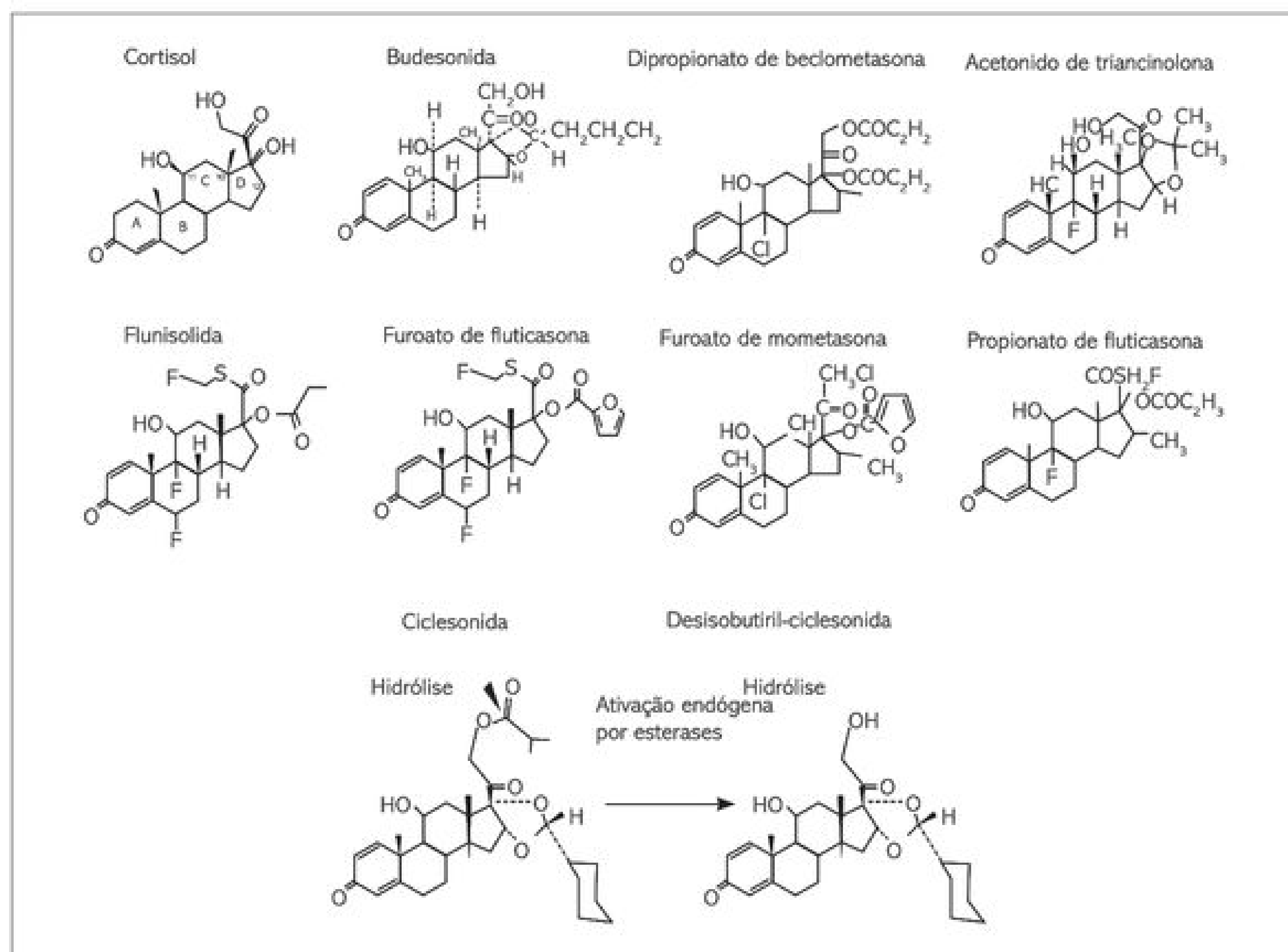


Figura 1. Estrutura química de alguns glicocorticosteroides.
Fonte: Rev Bras Alerg Imunopatol, 2010.

algumas drogas: aspirina, acetaminofeno e coxibes (seletivos para a COX-2).[3,4]

Os efeitos colaterais comuns aos AINE são: trato gastrointestinal – dor abdominal, náusea, diarreia, anorexia, erosão/úlcera gástrica, anemia, hemorragia digestiva, perfuração/obstrução; plaquetas – inibição da ativação plaquetária; aumento do risco de hemorragia; rins – retenção de água e sal, edema, piora da função renal em pacientes renais/cardíacos/hepatopatas, redução do efeito anti-hipertensivo, redução do efeito diurético das drogas, redução da excreção de urato (especialmente com aspirina); cardiovascular – fechamento do ducto arterial, infarto do miocárdio, infarto, trombose; sistema nervoso central (SNC) – cefaleia, tontura, confusão, hiperventilação; útero – prolongação da gestação, inibição do trabalho de parto; hipersensibilidade – rinite vasomotora, edema angioneurótico, asma, urticária, rubor, hipotensão e choque.

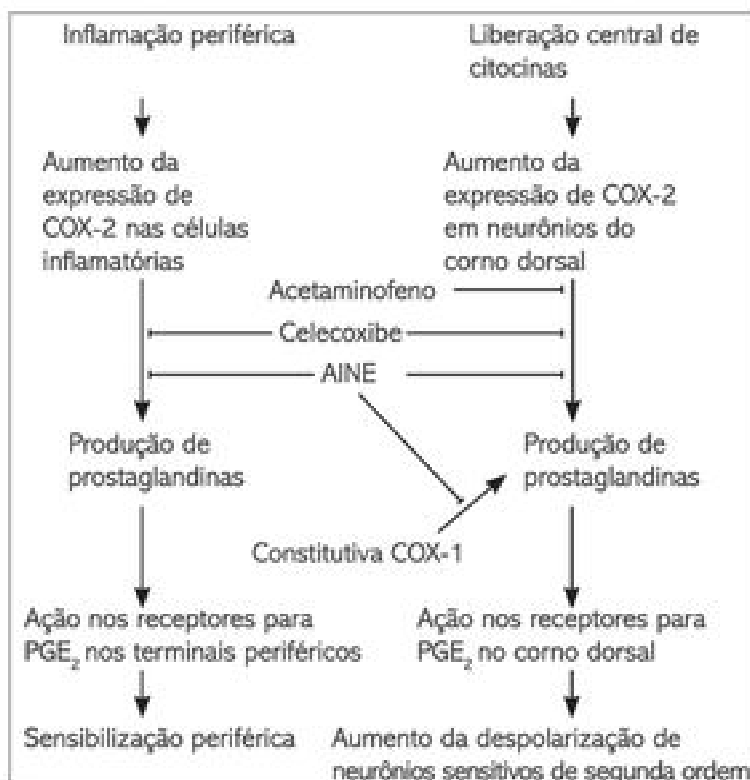


Figura 2. Mecanismo de ação de analgésicos anti-inflamatórios.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

AAS

O AAS (ácido acetilsalicílico) é o protótipo dentro dos AINE. É um bom anti-inflamatório, um bom analgésico (tanto por efeito periférico, quanto por ação central – prostaglandinas reforçam sensibilidade dolorosa mediada por bradicinina) e antitérmico (ação em nível hipotalâmico). Seu mecanismo de ação é o bloqueio irreversível das COX. Atualmente, seu uso principal se dá por ação antiagregante de plaquetas: tido inicialmente como efeito adverso (hemorragia), hoje é considerado terapêutico por prevenir o infarto e fenômenos trombóticos.

Os efeitos colaterais são: sangramento gástrico; crise de asma (bloqueio da via da COX aumentaria a via das LOX, deixando o paciente mais sujeito à broncoconstrição), salicismo (zumbido, hipoacusia auditiva e vertigens), síndrome de Reye (em crianças, há associação entre encefalite grave e uso de AAS), insuficiência renal, HAS (falta de prostaglandinas mantendo a homeostase renal) e intoxicação aguda (estimulação central inicial seguida de depressão). Deve-se ter cuidado ao utilizar aspirina com outras drogas, como varfarina, pois pode haver aumento do risco de sangramento pelo efeito antiagregante e deslocamento da varfarina das proteínas aumentando sua fração livre.

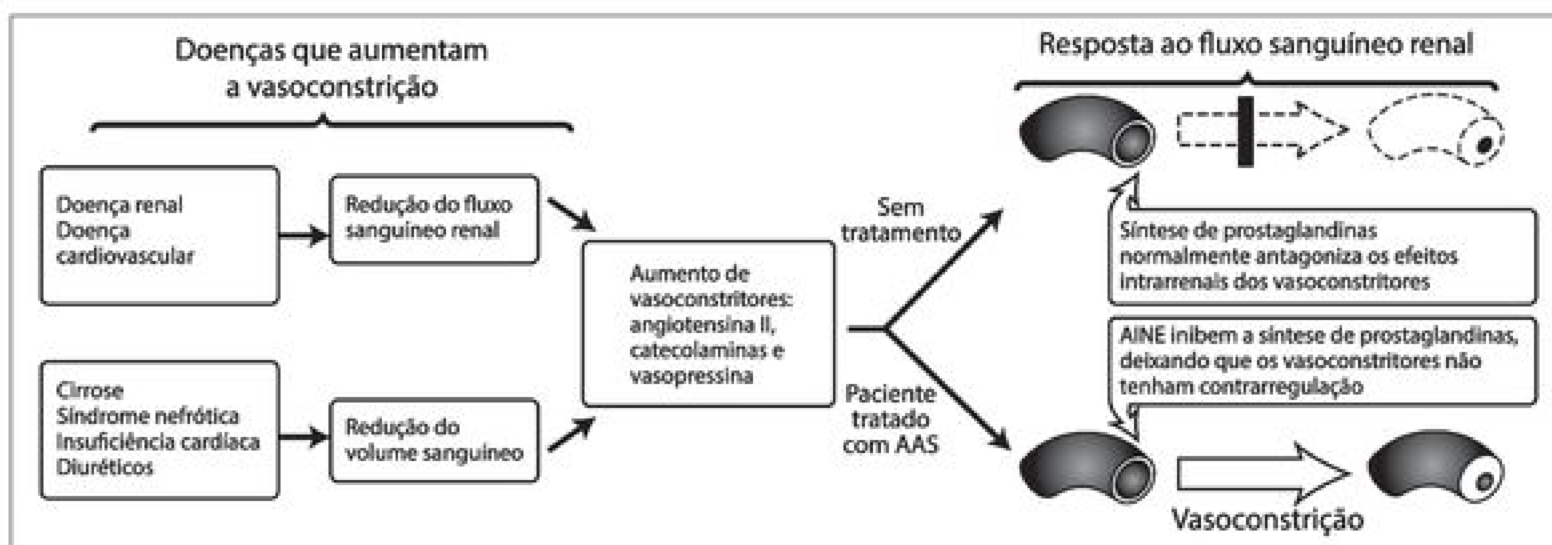


Figura 3. Efeito renal do AAS.
Fonte: Harvey, 2008.

Acetaminofeno

O acetaminofeno (paracetamol) é um bom antitérmico e analgésico, mas praticamente não apresenta ação anti-inflamatória: não possui ação em COX-1 e talvez ação muito leve em COX-2. Isso permite inferir que tenha ação central sobre uma COX-3 responsável pelo efeito antitérmico e analgésico. É bem absorvido por via oral e é metabolizado no fígado. Os efeitos colaterais são raros, podendo ocorrer erupções cutâneas e reações alérgicas. Na intoxicação por acetamifeno, deve-se atentar à lesão renal, que pode ser fatal, assim como à lesão hepática, que pode originar hepatite fulminante, geralmente fatal.

Seletivos para COX-2

As drogas seletivas para a COX-2 foram desenvolvidas com base na premissa de que seriam mais eficientes, pois a COX-2 está hiperexpressa nos tecidos inflamados e sua inibição resultaria em menos efeitos colaterais. No entanto, isso não é verdade em razão das complicações cardiovasculares. A COX-2 apresenta um *side pocket*, sendo mais permissiva – identidade estérica da enzima. Dessa forma, algumas drogas apresentam maior afinidade pela COX-2 do que pela COX-1. Há duas drogas principais: celecoxibe e parecoxibe. O celecoxibe apresenta um radical sulfonamida que interage com o *side pocket* da COX-2, conferindo menor capacidade de interação com a COX-1. São úteis para dor e inflamação, porém, devem ser utilizados com cautela, pois aumentam o risco de fenômenos trombóticos. Além disso, apresentam algum desconforto gástrico, e, na presença de úlcera, a inibição da COX-2 piora a cicatrização. Interagem com anti-hipertensivos, levando ao aumento da PA, e reduzem o ritmo de filtração glomerular em idosos (assim como os inibidores de COX-1).

FARMACOTERAPIA DA ARTRITE GOTOSA

A gota resulta da precipitação de cristais de urato nos tecidos resultando em resposta inflamatória. A gota aguda, usualmente, causa uma monoartrite distal com dor intensa, mas também pode causar destruição articular, deposição subcutânea e cálculos renais com lesão renal. É a artrite inflamatória mais comum nos idosos. Sua fisiopatologia não está totalmente escla-

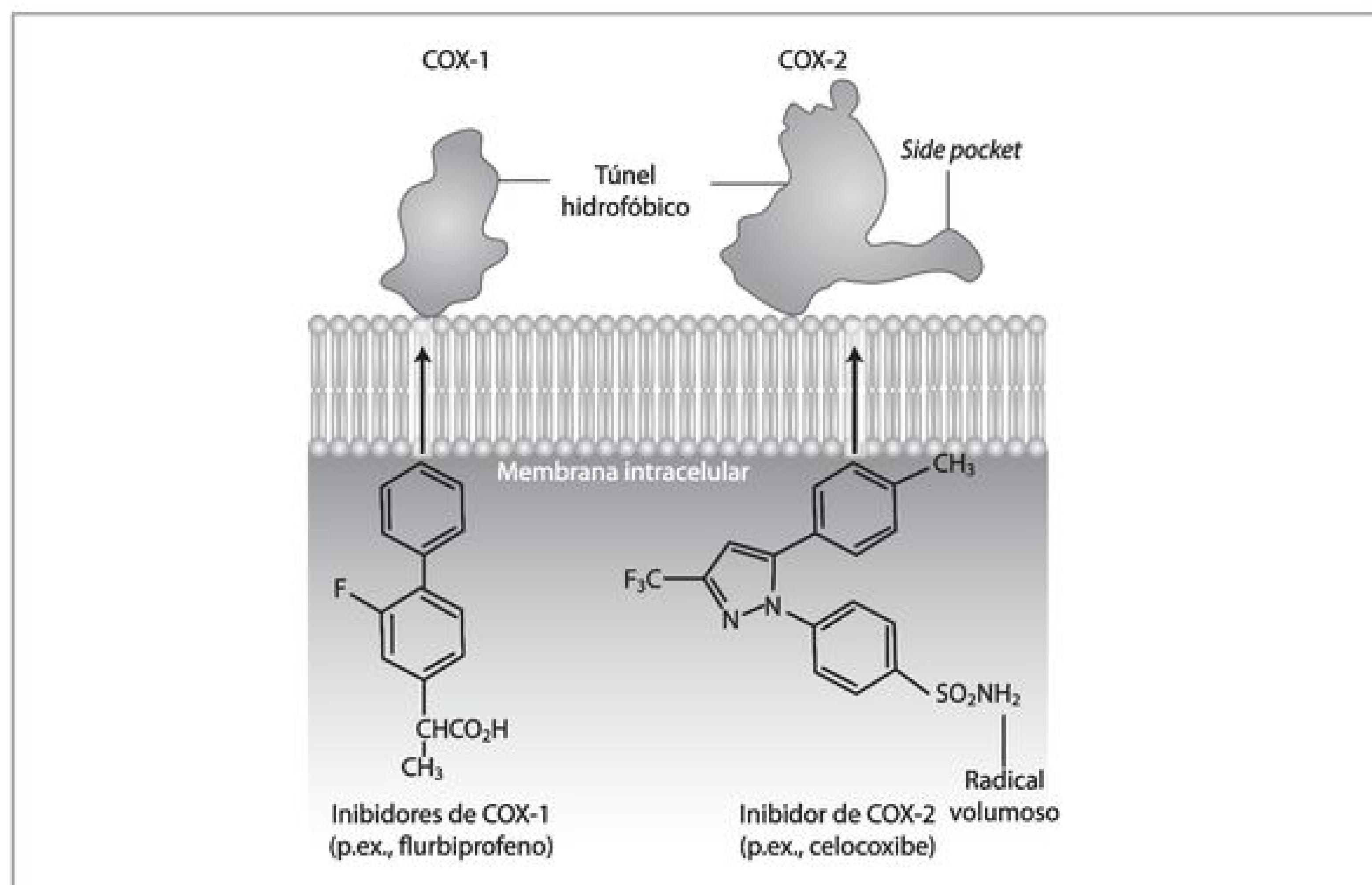


Figura 4. Comparação entre estrutura e efeito de inibidores de COX-1 e COX-2.
Fonte: Rang et al., 2012.

recida, mas acredita-se que a hiperuricemia seja um pré-requisito que não necessariamente levará a gota. O ácido úrico vem do metabolismo das purinas e é relativamente insolúvel. Os cristais de urato ativam macrófagos e monócitos por intermédio da via do tipo Toll, receptor montando uma resposta imune inata que resulta na secreção de citocinas, como IL-1β e TNF-α.

As metas do tratamento são: reduzir os sintomas de uma crise aguda, reduzir o risco de recorrência das crises e reduzir os níveis plasmáticos de urato. As drogas disponíveis para o tratamento da artrite gotosa são: as que aliviam a inflamação e a dor (AINE, colchicina e glicocorticosteroides), aquelas que previnem a resposta inflamatória contra cristais (colchicina e AINE) e as que inibem a formação de urato (alopurinol e febuxostat) ou que aumentem a excreção de urato (probenecida).

Colchicina

A colchicina é uma das drogas mais antigas para gota aguda. Apresenta janela terapêutica estreita e grandes chances de provocar efeitos colaterais. Seu mecanismo de ação é amplo, mas deve-se destacar seu efeito antimitótico por interferir com microtúbulos e formação de fusos, deixando a célula no estágio G1 da divisão celular, sendo mais efetiva em células com elevado grau de divisão (p.ex., neutrófilos e epitélio gastrointestinal). Outro efeito importante é alterar a motilidade neutrofílica ("neutrófilo bêbado"). Os principais efeitos colaterais são: náusea, diarreia, alopecia, distúrbios gastrointestinais e anemia aplástica agranulocítica.

Alopurinol

O alopurinol inibe a enzima xantina oxidase e previne a síntese de urato com base na hipoxantina e na xantina. É utilizado para tratar hiperuricemia em pacientes com gota e para prevenir crises de gota em pacientes que estão realizando quimioterapia (lise tumoral pode levar à hiperuricemia). Tanto o alopurinol como seu metabólito primário, oxipurinol, inibem a enzima xantina oxidase.

Febuxostat

O febuxostat é um inibidor da xantina oxidase que foi recentemente aprovado para o tratamento de hiperuricemia em pacientes com gota. Seu mecanismo de ação é similar ao do alopurinol, porém, inibe tanto a forma oxidada como reduzida da enzima.

Rasburicase

O rasburicase é uma urato-oxidase recombinante que catalisa a oxidação enzimática do ácido úrico ao seu metabólito solúvel e inativo alantoína. É indicado para níveis elevados de ácido úrico em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma ou tumores malignos sólidos que estejam recebendo quimioterapia que possa levar à lise tumoral e à significativa hiperuricemia.

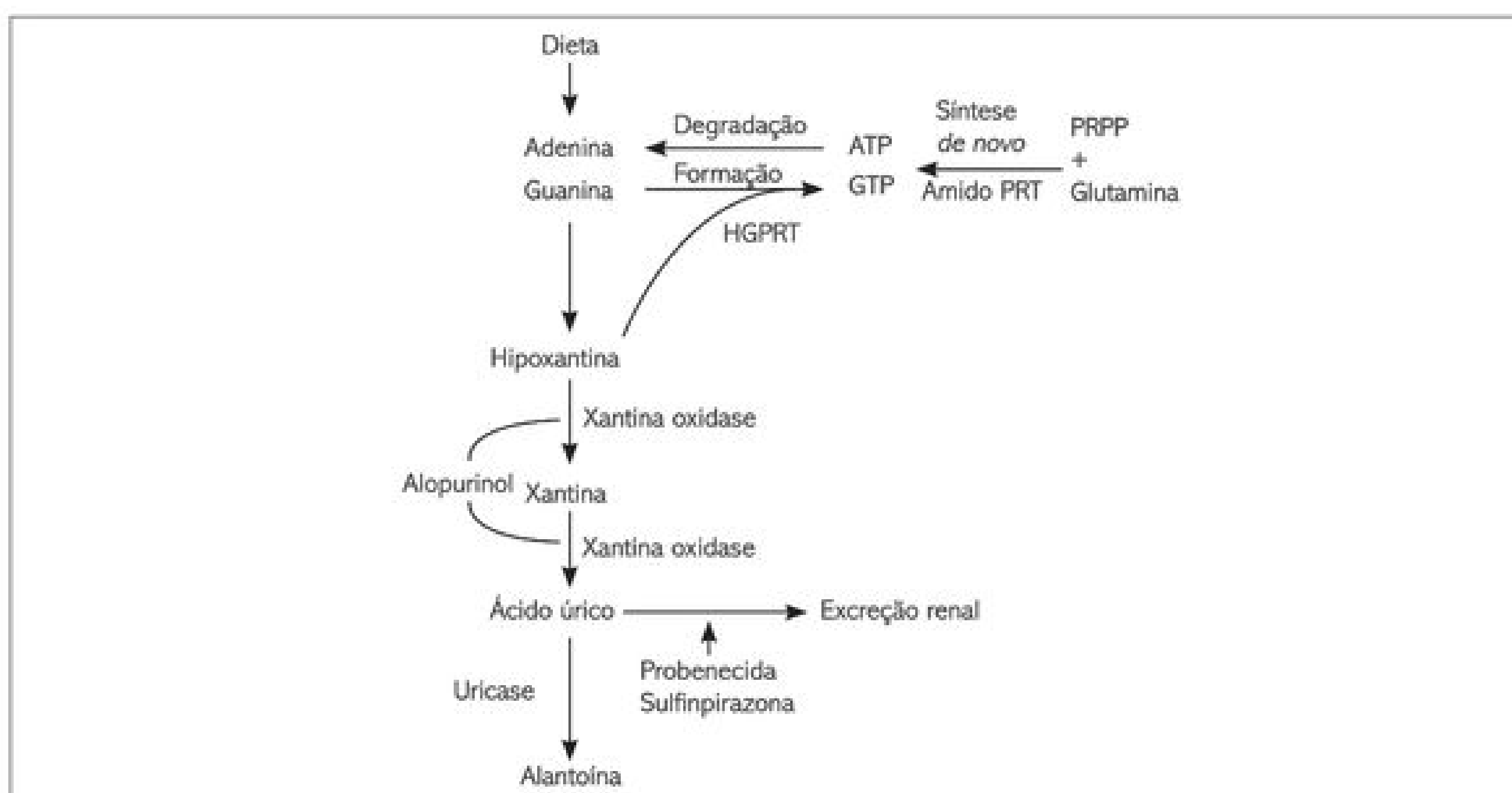


Figura 5. Local de ação dos agentes uricosúricos e do alopurinol.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

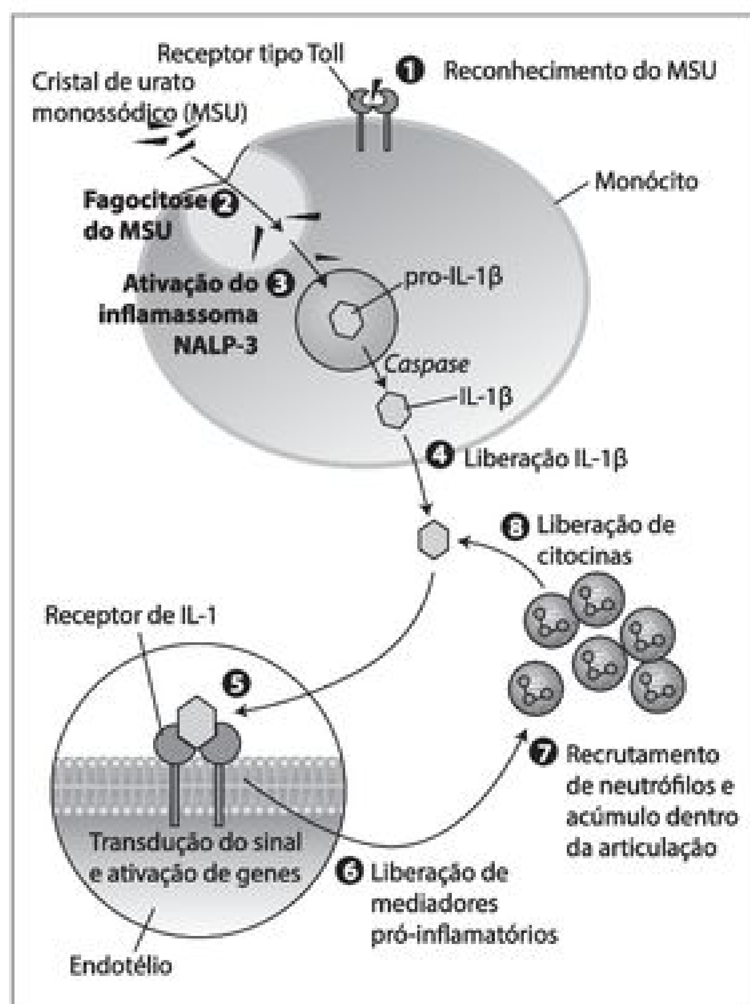


Figura 6. **Fisiopatologia da artrite e gota.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Agentes uricosúricos

Os agentes uricusúricos aumentam a excreção de urato. Atualmente, há três drogas nessa classe: o probenecida, o benzbromarone e o sulfinpirazona. O local de ação dessas drogas é no nefro, principalmente no transportador URAT-1, que reabsorve urato da luz, como no permutador ânion-urato.

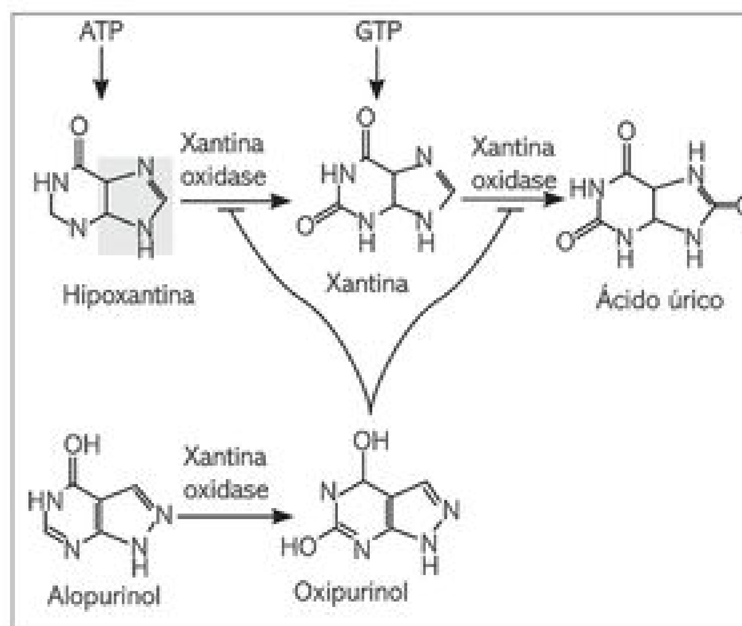


Figura 7. **Mecanismo de ação do alopurinol.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Benzbromarone

O benzbromarone é um potente agente uricosúrico. Seu mecanismo de ação é inibir, de forma reversível, o permutador ânion-urato do túbulo proximal. Seu principal efeito colateral é a hepatotoxicidade. É eficaz em pacientes com baixo *clearance* de creatinina.

Probenecida

O probenecida é uma sulfanamida não sulfanilamídica utilizada para tratamento crônico de gota. É utilizado

Tabela 1. **História natural da gota**

Estágio	Achados	Intervenção farmacológica
Hiperuricemia assintomática	Urato plasmático > 6 (mulheres) e > 7 mg/dL (homens)	Nenhuma
Gota aguda	Artrite aguda, dor intensa	AINE, colchicina, glicocorticosteroides
Fase intercrítica	Hiperuricemia assintomática	Nenhuma
Gota crônica	Hiperuricemia, ataques recorrentes de gota aguda, depósitos articulares de urato	Alopurinol e probenecida

O grau de hiperuricemia correlaciona-se com a probabilidade de desenvolver gota; entretanto, o desenvolvimento de gota sem hiperuricemia é possível. No caso de hiperuricemia assintomática, a intervenção farmacológica não é indicada, mas o caso deve ser investigado.

para prevenir crises relacionadas à gota. Age no rim aumentando a excreção de urato (ácido úrico) por inibir os transportadores URAT-1 que reabsorvem urato da luz tubular. Ou seja, é um agente uricosúrico. É também utilizado para aumentar o tempo de meia-vida de penicilinas, por meio do mesmo mecanismo. Seus efeitos colaterais são raros, mas podem ocorrem distúrbios gastrointestinais e piora de úlcera péptica. É ineficaz em pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 50 mL/min.

FARMACOTERAPIA DA ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida e caracterizada por poliartrite simétrica e periférica. Por ser doença sistêmica, apresenta manifestações extra-articulares, como fadiga, nódulos subcutâneos, envolvimento pulmonar, pericardite, neuropatia periférica, vasculite e anormalidades hematológicas.

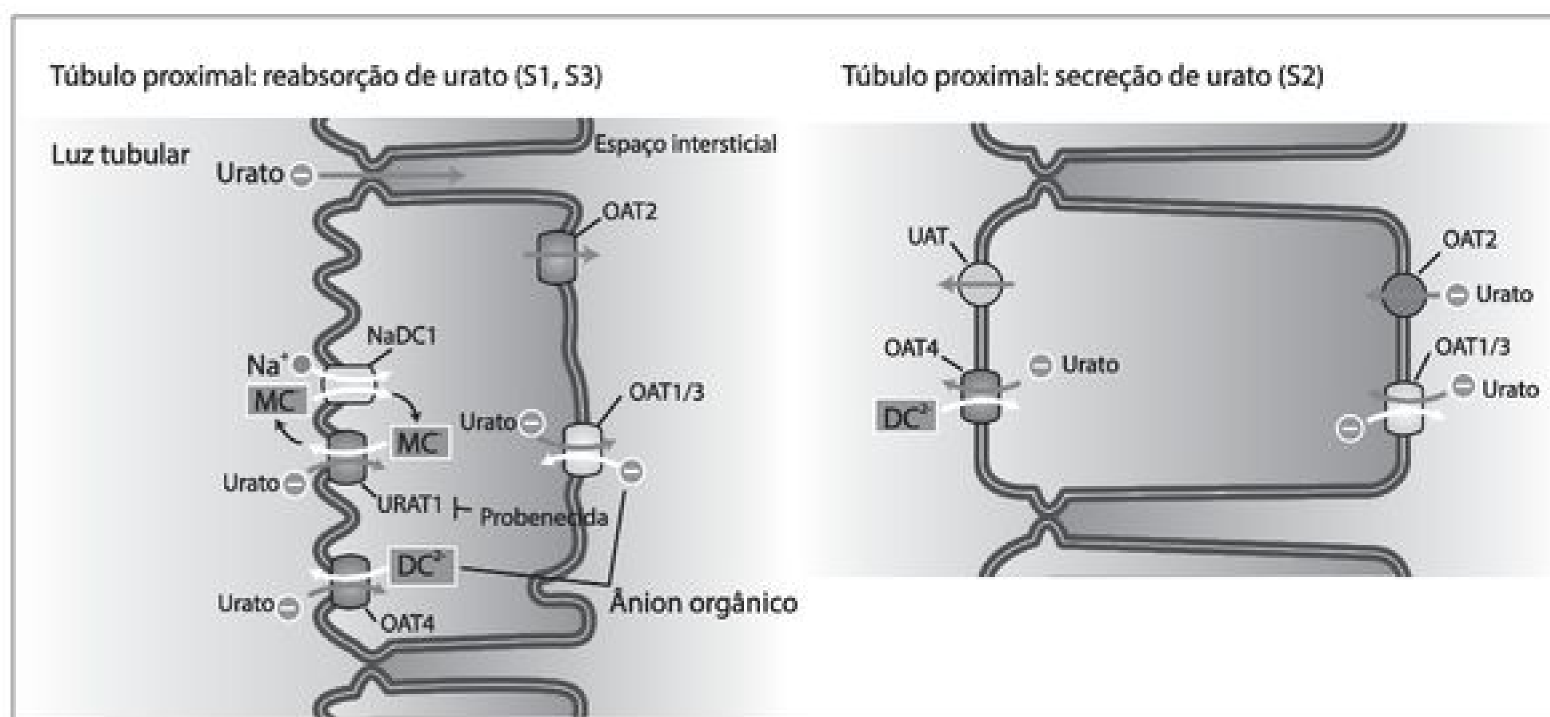


Figura 8. Reabsorção de urato e local de ação da probenecida.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

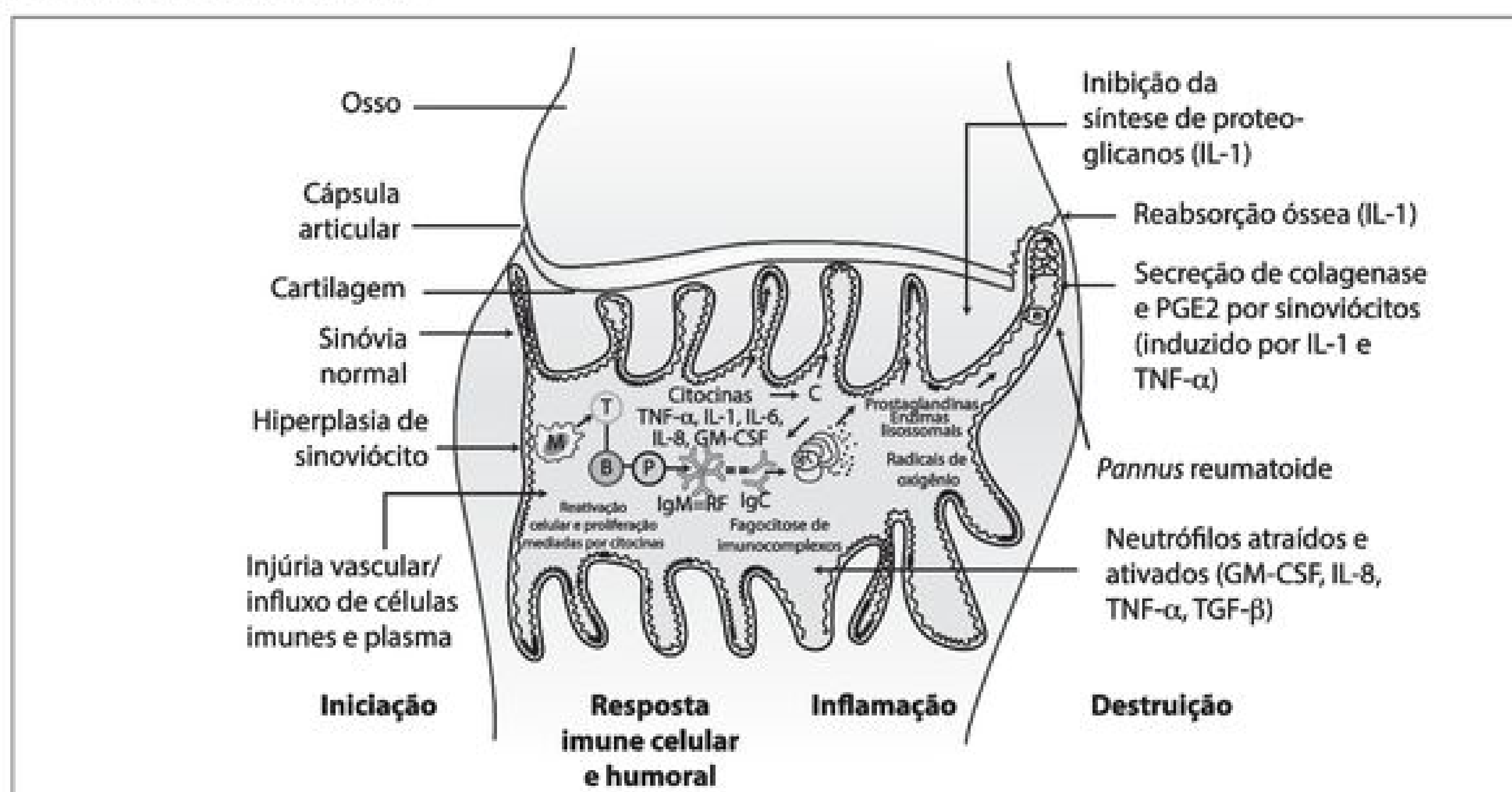


Figura 9. Fisiopatologia de artrite reumatoide.
Fonte: Goldman e Schafer.

Glicocorticosteroides e AINE melhoram a dor, mas não interrompem o processo de dano à cartilagem. Imunossupressores como metotrexato podem ser úteis no tratamento. A droga adalimumabe, anticorpo monoclonal anti-TNF-α, é particularmente útil, assim como a droga anakinra, bloqueadora de receptor de IL-1β. Os DMARD (*disease modifying anti-reumatic drugs*), embora não apresentem mecanismo de ação esclarecido, são muito úteis, pois previnem a erosão da cartilagem e do osso, ou seja, a progressão da lesão articular. Há várias drogas dentro dessa classe, mas as principais são: sulfassalazina, penicilamina, compostos áureos, cloroquina, etc.

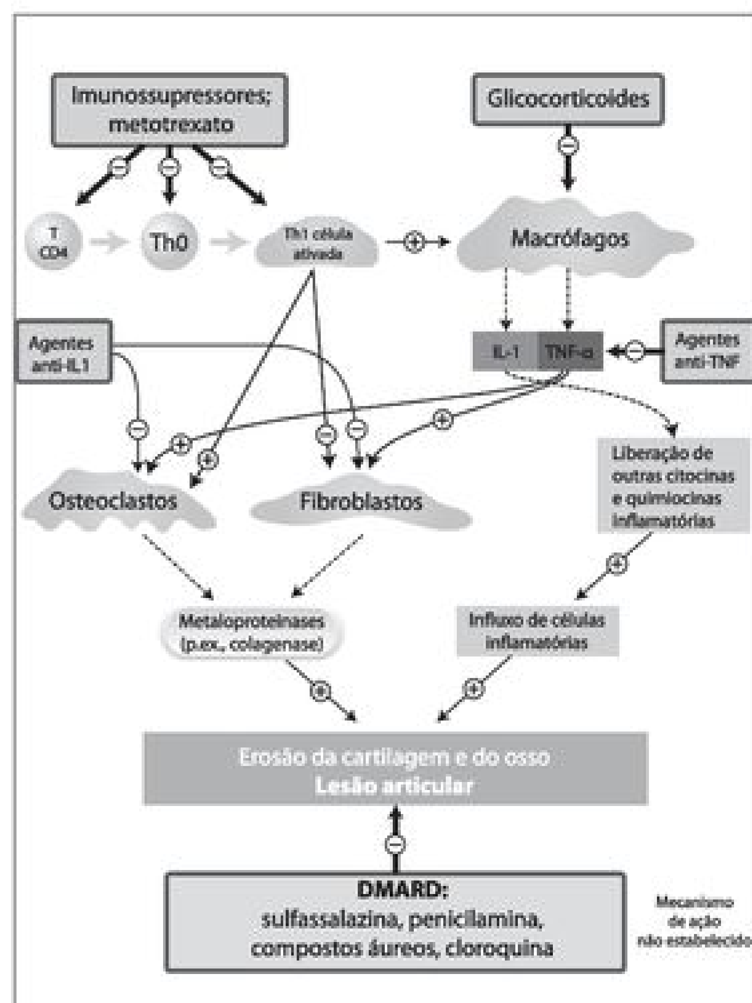


Figura 10. Fármacos contra artrite reumatoide.
Fonte: Rang et al., 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
6. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
8. Corticosteroides intranasais, rinite alérgica, qualidade de vida, crianças. Rev Bras Alerg Imunopatol 2010; 33(2):51-7.
9. Teixeira MJ, Biella L, Teixeira WGJ, Andrade DCA. Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética. Rev Med (São Paulo) 2001; 80 (ed esp p51): 179-244.

42

IMUNOFARMACOLOGIA E FARMACOLOGIA DA HEMATOPOESE

INTRODUÇÃO

O sistema imune é um sistema de reconhecimento: estabelece o que é próprio e não próprio. Origina-se do mesênquima, sendo parte do sistema hematopoético. Apresenta características peculiares, como fagocitose e secreção de citocinas, tendo grande movimentação celular. O reconhecimento se dá por receptores, que podem ser específicos ou inespecíficos.

Em doenças autoimunes, há uma falha de reconhecimento que faz com que o sistema imune ataque as células do próprio organismo. Nos transplantes, o mesmo ocorre, mas nessa situação as células do tecido transplantado realmente não são próprias, sendo esperada a resposta imune. Nesses casos, a utilização de imunossupressores faz-se necessária. Outras situações requerem agentes que estimulem um aumento da resposta imune, da síntese de eritrócitos e da síntese de plaquetas. São exemplos: anemias, neutropenias, linfocitopenias e plaquetopenias.

IMUNOSSUPRESSORES

Os fármacos imunossupressores são utilizados em doenças autoimunes, na profilaxia de rejeição de transplantes ou no tratamento de rejeição aguda de transplantes. Infelizmente, o efeito dessas drogas em geral não é específico, agindo em vários pontos do sistema imune e permitindo o aparecimento de infecções e emergência de linhagens celulares malignas. Há quatro grandes classes de drogas: glicocorticosteroides, inibidores de calcineurina, agentes antimetabólicos e agentes biológicos.

Glicocorticosteroides

Os glicocorticosteroides já foram abordados no Capítulo 41 – "Anti-inflamatórios". São agentes anti-inflamatórios que atuam em vários segmentos do sistema imune, tendo, porém, pequeno efeito da imunidade humoral. Restrigem a proliferação clonal de células *T helper* (Th) por queda da transcrição do gene da interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral α (TNF-α), interferon γ (IFN γ), interleucina 1 (IL-1) e várias outras citocinas, assim como inibem a ação de fatores de transcrição, como proteína-1 ativadora e NF-κB.

São úteis em combinação com outros imunossupressores por reduzirem efeitos colaterais, seja por limitar reações alérgicas (efeito colateral), seja por requerer doses menores dos outros agentes supressores. Usos clínicos: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, asma, reações alérgicas, distúrbios hematológicos autoimunes, exacerbação de esclerose múltipla, etc. Efeitos colaterais: obesidade, hipertensão,

diabete, necrose avascular de ossos, retardo de crescimento em crianças, osteopenia, aumento do risco de infecções, dificuldade de cicatrização, catarata, etc.

Inibidores de calcineurina

A via da calcineurina é gerada pela via da fosfolipase Cγ1 (PLCγ1). A calcineurina, ao se ligar ao complexo Ca^{2+}/calmodulina, é ativada e desfosforila o NFAT (fator nuclear de linfócitos T ativados) citoplasmático. Com o NFAT ativo, ele age como importante fator de transcrição para os genes de IL-2. A IL-2 é uma importante citocina para a expansão clonal de Th e linfócitos T citotóxicos e diferenciação das células Th.

O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo de origem fúngica que inibe a ativação celular de linfócitos T por inibir a calcineurina. Liga-se à proteína FKBP-12 (*FK506-binding protein-12*), uma imunofilina. Possui meia-vida ao redor de 12 horas, é metabolizada pela CYP3A e tem sua absorção reduzida por alimentos. A administração é oral, endovenosa ou tópica. É utilizado em transplantes e doenças autoimunes. Causa nefrotoxicidade, neurotoxicidade, intolerância à glicose e outros efeitos adversos.

A ciclosporina é um polipeptídio de origem fúngica de caráter lipofílico e altamente hidrofóbico. Seu mecanismo de ação baseia-se na ligação à ciclofilina (imunofilina análoga à FKBP-12) resultando na inibição da calcineurina. Dessa forma, suas ações são: queda da proliferação clonal de células T por inibição da síntese de IL-2 e certa redução da resposta de células B dependente de célula T. É uma droga facilmente administrada de forma endovenosa (EV), mas também pode ser administrada via oral (VO). A concentração plasmática máxima é atingida em 3 a 4 horas, com meia-vida de 24 horas e sofre intenso metabolismo hepático (CYP3A) e acumula na maioria dos tecidos. Usos clínicos: transplantes, artrites, psoríase, etc. Efeitos colaterais: nefrotoxicidade (importante, pois esse efeito é muitas vezes limitante), hepatotoxicidade, hipertensão, hirsutismo, letargia, anorexia, parestesias e distúrbios gastrointestinais.

Agentes antimetabólicos e antiproliferativos

Os agentes antimetabólicos são aqueles que inibem algumas etapas fundamentais na síntese de algumas substâncias essenciais. Vários desses agentes estão descritos com mais detalhes no Capítulo 52 – "Antitumorais".

O sirolimo é uma lactona de origem fúngica, que inibe a ativação de linfócitos T e a proliferação mediada por IL-2. Tem ação similar ao tacrolimo e à ciclosporina, ligando-se à imunofilina FKBP-12, que inibe a proteína quinase mTOR, enzima-chave na progressão do ciclo celular (G1 → S), porém, não inibe a calcineurina. Administração por VO ou EV, sofre metabolismo de primeira passagem (CYP3A), e alimentos gordurosos diminuem a concentração plasmática máxima. Em geral, é utilizado em conjunto com outras drogas imunossupressoras. Está presente em alguns *stents* farmacológicos para inibir a proliferação celular local e, consequentemente, a oclusão do vaso. Efeitos adversos: aumento do colesterol e triglicérides, anemia, leucopenia, trombocitopenia, úlceras orais, hipocalemia, proteinúria e distúrbios gastrointestinais. Há interação medicamentosa com drogas que são metabolizadas pela CYP3A e transportadas pela glicoproteína-P. O everolimo é uma droga similar ao sirolimo, mas com farmacocinética diferenciada: menor tempo de meia-vida.

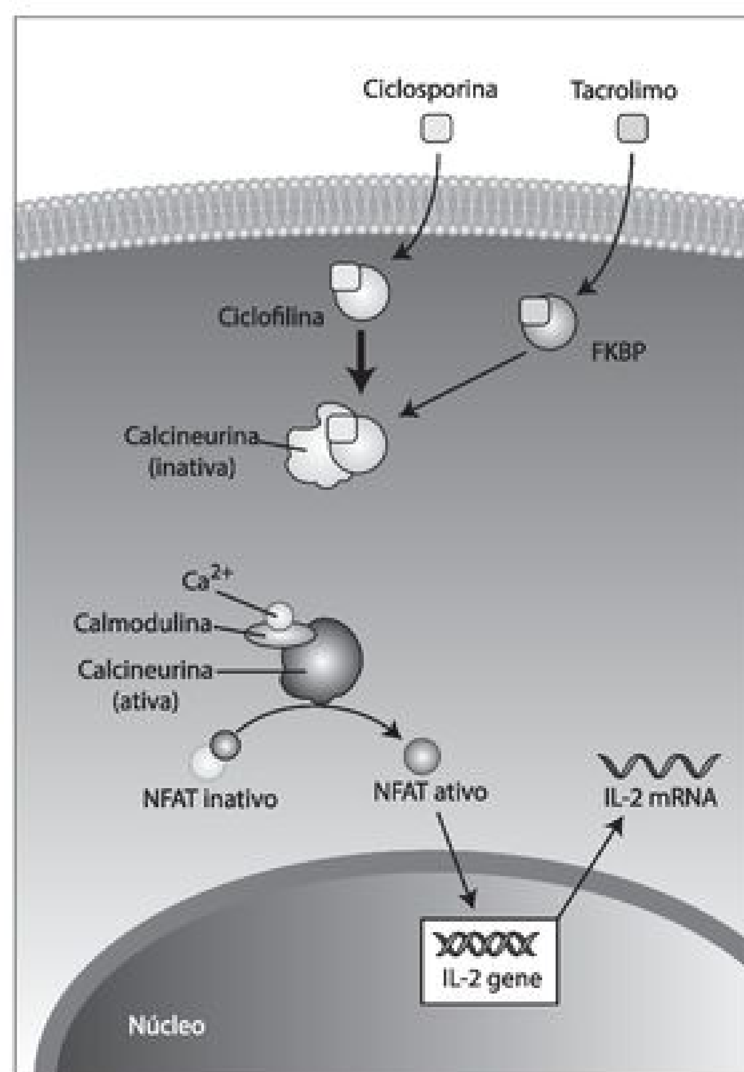


Figura 1. **Mecanismo de ação dos inibidores de calcineurina.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

A azatioprina interfere na síntese de purinas, resultando na inibição da proliferação celular. É utilizada na imunossupressão no controle de doenças autoimunes como a artrite reumatoide e a prevenção de rejeição de tecidos em cirurgias de transplante. Ao ser metabolizada, forma-se a 6-mercaptopurina, análogo de purina que inibe a síntese de DNA. Causa depressão medular, náuseas, vômitos, *rashes* cutâneos e leve hepatotoxicidade. Apresenta meia-vida curta, de 10 minutos, sendo que seu metabólito ativo apresenta meia-vida de 1 hora. Importante: o uso de drogas que inibem a xantina oxidase (p.ex., alopurinol) diminui o metabolismo da azatioprina, exigindo redução da dose desse imunossupressor.

O micofenolato de mofetila é um derivado semissintético de antibiótico fúngico. É convertido a ácido micofenólico, restringe a proliferação de células T e B e reduz a produção de célula T citotóxica por inibição da inosina monofosfato desidrogenase (enzima importante para a síntese *de novo* de purinas em células B e T). Administração VO possui boa absorção, porém, hidróxidos de magnésio e de alumínio comprometem a absorção; administração EV também é utilizada. O ácido micofenólico passa pelo ciclo êntero-hepático e é eliminado pelo rim. Apresenta efeitos adversos gastrointestinais. É utilizado na profilaxia de rejeição a transplantes, muitas vezes em associação com outras drogas, como glicocorticosteroides e inibidores de calcineurina.

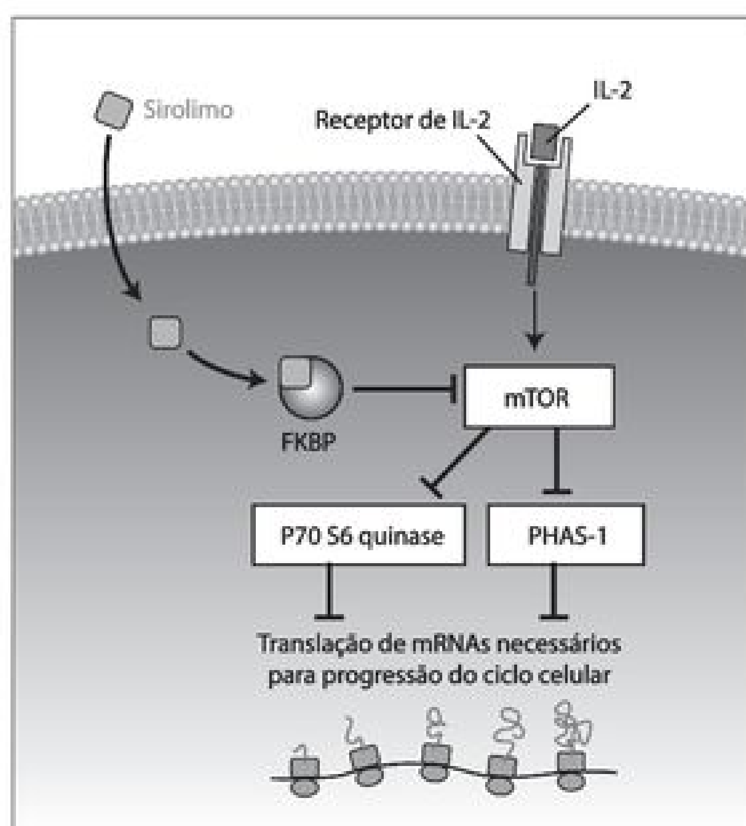


Figura 2. **Mecanismo de ação do sirolimo.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

O metotrexato é um análogo de folato utilizado na prevenção de rejeição de tecidos e para tratamento de doenças como artrites e psoríase. Liga-se irreversivelmente com inibição da enzima di-hidrofolato redutase prevenindo a formação de tetraidrofolato. Seu efeito anti-inflamatório não tem mecanismo de ação totalmente esclarecido, de forma que se acredita que isso ocorra por aumentar os níveis de adenosina. A adenosina inibe a adesão neutrofílica, fagocitose e a geração de superóxido. O metrotrexato causa a apoptose de linfócitos T CD4 e linfócitos T CD8 ativados.

A leflunomida inibe a síntese de pirimidinas por bloquear a síntese de uridilato (UMP) ao inibir a enzima di-hidro-orotato desidrogenase (DHOD). Essa droga reduz a população de células B, mas também de células T. É utilizada na artrite reumatoide, no lúpus eritematoso sistêmico e na *miastenia gravis*, além da profilaxia de rejeição em transplantes. Causa diarreia e alopecia reversível. Sofre circulação êntero-hepática, tendo grande tempo de meia-vida. O uso de colestiramina auxilia a eliminar a droga.

Agentes biológicos

Os agentes biológicos são drogas com alvos específicos, drogas recentes, de elevada tecnologia em sua produção e elevado custo. Vários agentes biológicos são descritos no Capítulo 52 – "Antitumorais".

Os inibidores de TNF-α são drogas potentes em várias doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, psoríase, doença de Crohn, etc. O etanercepte é um dímero do receptor solúvel de TNF-α que se liga ao domínio extracelular do receptor tipo II de TNF-α e à fração cristalizável (Fc) da imunoglobulina G1 (IgG1). O infliximabe é um anticorpo monoclonal parcialmente humanizado contra o TNF-α. O adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano contra TNF-α. O certolizumabe pegol é um anti-TNF-α conjugado com o polietilenoglicol (PEG) sem a porção FC, de forma que não causa citotoxicidade celular mediada por anticorpo (ADCC). O golimumabe é um anticorpo IgG1 humano contra TNF-α que apresenta longa meia-vida. Deve-se investigar tuberculose antes e durante o tratamento com esses agentes, visto que o TNF-α é uma citocina importante de controle do bacilo de Koch.

Os inibidores da IL-12 e IL-23 são drogas que inibem a ativação e a diferenciação de linfócitos T CD4 e linfócitos NK. O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 contra a porção p40 presente nessas duas interleucinas. É utilizado no tratamento de psoríase, artrite psoriásica e esclerose múltipla. O evento adverso é o risco aumentado de infecções.

Os inibidores de IL-1 são a anakinra – antagonista do receptor de IL-1 –, o rilonacepte – fração cristalizável recombinante do receptor solúvel de IL-1 – e o canaquinumabe – anticorpo monoclonal IgG1 contra IL-1β. A IL-1 é produzida por células mononucleares e estimula a produção de IL-6, que aumenta a adesão e a proliferação celulares. Podem causar neutropenia e risco aumentando de infecções.

O tocilizumabe é um antagonista do receptor de IL-6 na forma de anticorpo monoclonal e é utilizado em pacientes com artrite reumatoide que não obtiveram êxito com drogas anti-TNF.

A globulina antitimócito (ATG) é um anticorpo policlonal contra células T que resulta em sua depleção. É utilizado na prevenção de rejeição de transplante de rim ou no tratamento da rejeição. Também é utilizado no tratamento da anemia aplástica. Usualmente, ocorrem febre e cefaleia causadas por uma tempestade de citocinas, de forma que a ATG em geral é administrada em conjunto com glicocorticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos. Em razão da depleção de células T, predispõe o indivíduo a infecções.

A droga muromonab (OKT3) é um anticorpo monoclonal anti-CD3 que depleta as células T CD4 e T CD8. É utilizada no tratamento da rejeição aguda do transplante de rim. Pode resultar em uma tempestade de citocinas da mesma forma que a ATG. Além disso, resulta em intensa imunossupressão que pode gerar infecções graves.

Abatacepte e belatacepte são drogas que agem em moléculas de coestimulação, como o B7. Dessa forma, diminuem a ativação e a proliferação de linfócitos T. O alefacepte inibe a ligação CD2/LFA-3 que auxilia na ativação de linfócitos T.

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal contra a integrina α4 que inibe a interação de células do sistema imune com células que expressem VCAM-1 ou MAdCAM01. É utilizada no tratamento de esclerose múltipla e doença de Crohn.

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal contra C5 (molécula do sistema complemento) e é utilizada no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna.

IMUNOESTIMULANTES

Os imunoestimulantes são fármacos de ação oposta a dos imunossupressores. Sua aplicabilidade é restrita, mas são utilizados em infecções, imunodeficiências e cânceres. Uma exceção são as vacinas, que estimulam o sistema imune e são amplamente usadas. O BCG (bacilo de Calmette-Guérin) é utilizado para induzir reação granulomatosa nos locais de administração e é indicado no tratamento e na profilaxia de alguns cânceres, como o de bexiga.

O levamisole é um anti-helmíntico que restaura a função de linfócitos B, linfócitos T, monóticos e macrófagos. Foi retirado do mercado pelo risco de agranulocitose.

A interleucina-2 humana recombinante aumenta a proliferação de linfócitos e linhagens celulares dependentes de IL-2, além de aumentar a citotoxicidade e atividade o IFN γ. Causa linfocitose, eosinofilia, trombocitopenia e liberação de várias citocinas. É utilizada no tratamento de carcinoma metastático de rim e melanoma.

A talidomida reduz os níveis de TNF-α em pacientes com eritema nodoso leproso, mas aumenta os níveis em pacientes com HIV. Além disso, a droga afeta a angiogênese. É utilizada no tratamento de mieloma múltiplo, hanseníase, micobacterioses, doença de Crohn, caquexia associada ao HIV, sarcoma de Kaposi, mielofibrose, etc. A lenalidomida é um análogo da talidomida com efeito antiangiogênico que tem como efeito colateral a neutropenia e a trombocitopenia, podendo também causar trombose venosa.

Os interferons, ao se ligarem em seus receptores, suscitam diversos eventos intracelulares que resultam em indução enzimática, inibição da proliferação celular e aumento da resposta imune, como a fagocitose e citotoxicidade. São utilizados no tratamento de cânceres, como melanoma, linfoma folicular e sarcoma de Kaposi. Também são indicados para

doenças infecciosas, como hepatite B crônica, hepatite C crônica e condiloma acuminado.

FÁRMACOS QUE AGEM NA HEMATOPOESE

A célula-tronco hematopoética gera eosinófilos, monócitos, neutrófilos, plaquetas, eritrócitos, células B, células NK, células T e outras células que compõem o sangue. A diferenciação nos vários tipos celulares depende de citocinas e dos fatores de crescimentos específicos. A seguir, vamos discriminar fármacos que agem nas três séries principais: eritrócitos, plaquetas e leucócitos.

Eritropoese

A eritropoese é a formação de eritrócitos, células responsáveis pelo transporte de oxigênio por intermédio da hemoglobina. O principal fator que estimula a síntese de eritrócitos é a eritropoetina, produzida no rim e no fígado. O principal estímulo para a síntese de eritropoetina é a hipóxia por uma via metabólica com participação do HIF-1α (*hypoxia-inducible factor 1α*), que estimula a transcrição do gene da eritropoetina.

O uso de eritropoetina humana recombinante e darbepoetina é importante em pacientes com anemia, pois elas estimulam o receptor de eritropoietina. Em caso de anemia por deficiência de ferro, vitamina B12 ou folato, a reposição dessas substâncias é importante no tratamento da anemia.

A hidroxiureia é utilizada no tratamento de anemia falciforme. Seu mecanismo de ação é o bloqueio da divisão celular por inibir a enzima ribonucleotídio redutase. Ela inibe a leucopoese e a trombopoese, mas induz à síntese de hemoglobina fetal (HbF), sendo útil no tratamento das crises dolorosas. Não se sabe ainda como a hidroxiureia aumenta os níveis de HbF que são úteis no tratamento da anemia falciforme. A 5-azacitidina e a decitabina são agentes desmetilantes do DNA que aumentam a produção de HbF, sendo também utilizadas no tratamento da anemia falciforme.

Trombopoese

As plaquetas originam-se de megacariócitos. Há vários fatores que estimulam a formação de plaquetas, mas a IL-11 e a trombopoetina são mais específicos. Há IL-11 recombinante (oprelvecina) que é utilizada em paciente com trombocitopenia em razão da quimioterapia. A trombopoetina é produzida pelo fígado, pelo estroma medular e por outros órgãos, mas existem trombopoetinas recombinantes para uso clínico: rHuMGDF (*recombinant human megakariocyte growth and development fator*) e rHuTPO (*recombinant human thrombopoietin*), que estimulam o crescimento de megacariócitos.

Leucopoese

A leucopoese divide-se na mielopoese e na linfopoese. No entanto, a formação de linfócitos depende de vários estímulos e citocinas, de forma que não há atualmente fármacos para aumentar essa população celular. Deve-se ainda considerar que os linfócitos, em sua maioria, são específicos para certos antígenos, não havendo ganho clínico em aumentar esse tipo celular de forma indiscriminada. Diferentemente, a mielopoese tem agentes farmacológicos: GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) e G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) recombinantes. Esses dois agentes são utilizados em pacientes com neutropenia, seja por quimioterapia, seja por efeito colateral de drogas, como a zidovudina. São bastante eficientes em reduzir o período de neutropenia e, assim, reduzir as infecções bacterianas e fúngicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 7.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Immunosuppressive drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a015487.
5. Martins MA, Carril FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (eds.). Clínica médica. V. 3: doenças hematológicas, oncologia, doenças renais e geniturinárias. Barueri: Manole, 2009.

43

TRATAMENTO DA ASMA

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente no início da manhã. Os episódios, usualmente, estão associados à obstrução do fluxo aéreo de intensidade variável e, em geral, reversível espontaneamente ou com tratamento. Os fatores associados são: predisposição genética para atopia; predisposição genética para hiper-responsividade das vias aéreas; obesidade; sexo masculino; ambientes com alérgenos; infecções, predominantemente virais; sensibilizadores ocupacionais; tabagismo ativo ou passivo; poluição do ar; drogas (p.ex., anti-inflamatórios não esteroides – AINE) e dieta.

A asma é classificada em controlada, parcialmente controlada ou não controlada de acordo com os critérios mostrados na Tabela 1. Isso é importante para definir a terapêutica: quanto pior o controle, mais agressiva deve ser a farmacoterapia.

O mecanismo envolvido ocorre, principalmente, por inflamação crônica, que pode levar a alterações importantes, tanto anatômicas como fisiológicas, da via aérea: hipersecreção de muco, broncoconstrição, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa da via aérea, fibrose subepitelial, etc. Há participação im-

Tabela 1. Níveis de controle da asma

Características	Controlado	Parcialmente controlado	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum (dois ou menos por semana)	Mais de dois por semana	Três ou mais características da asma parcialmente controlada
Limitação das atividades	Nenhum	Qualquer	
Sintomas noturnos/ao acordar	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de inalador de resgate	Nenhum (dois ou menos por semana)	Mais de dois por semana	
Função pulmonar	Normal	< 80% do predito	

Fonte: adaptada de Global Initiative for Asthma, 2014.

portante dos linfócitos Th2, plasmócitos secretores de IgE, responsáveis por ativar mastócitos, que secretam histamina, leucotrienos e PAF.

TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO

No paciente asmático, pode-se fazer uma broncoprovocação para verificar a hiper-reatividade da via aérea,

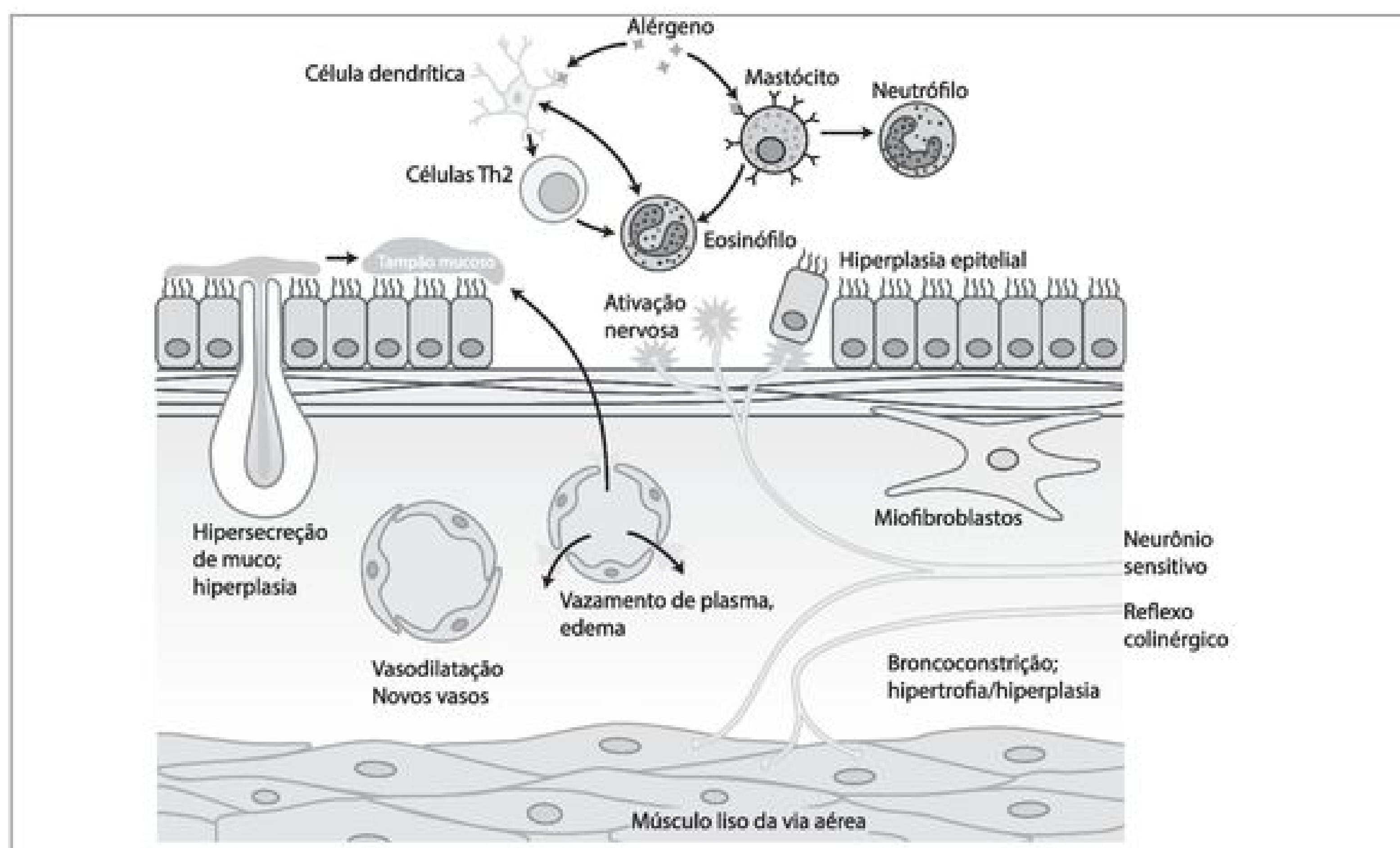


Figura 1. Fisiopatologia da asma.
Fonte: Goodman et al., 1996.

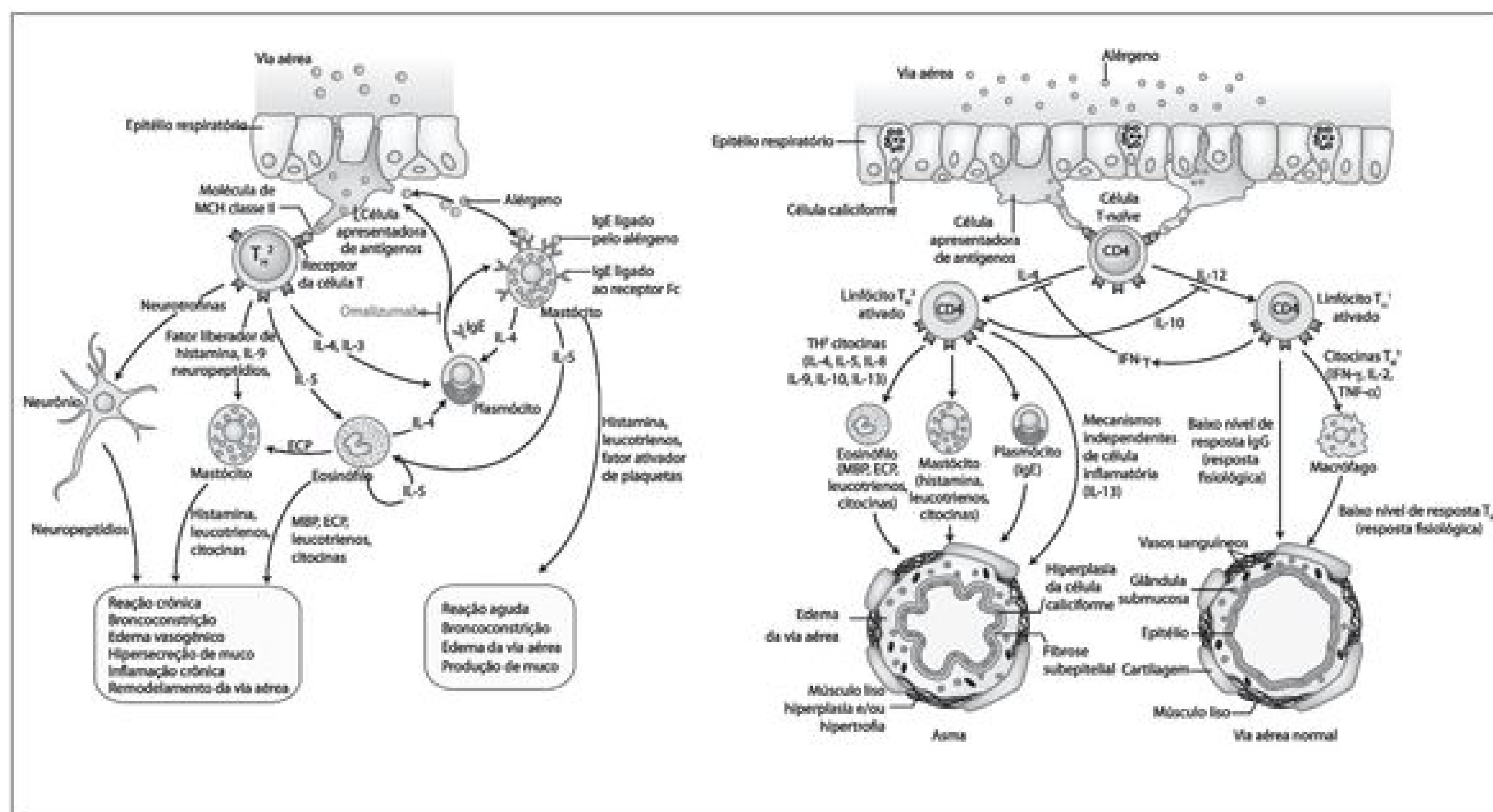


Figura 2. Fisiopatologia da asma.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

pois, muitas vezes, não há alteração funcional no teste da espirometria. Ao se fazer uma broncoprovocação, há uma fase inicial de broncoespasmo imediata mediada pela liberação de leucotrienos, histamina, prostaglandinas e outras substâncias, incluindo quimiocinas e quimiotaxinas; posteriormente, ocorre uma segunda fase tardia caracterizada sobretudo por inflamação em decorrência de infiltração de células inflamatórias, diversas citocinas, dano epitelial, etc., levando a hiper-reatividade da via aérea, broncoespasmo, sibilos, etc.

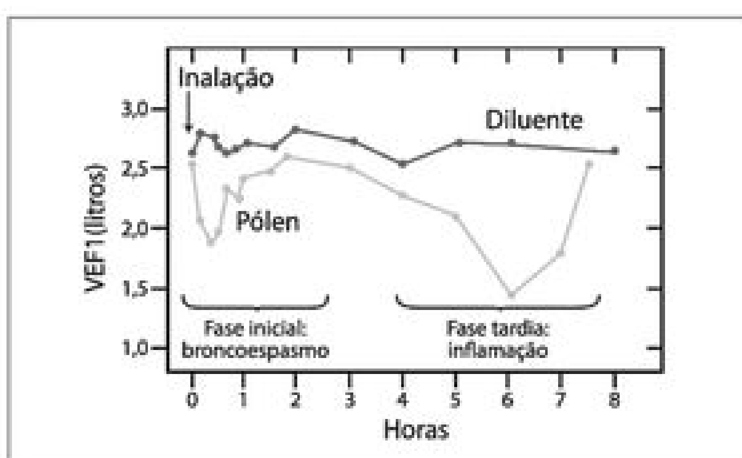


Figura 3. Teste de broncoprovocação específico.
Fonte: Rang et al., 2012.

FARMACOTERAPIA DA ASMA

Há diversas drogas para o tratamento da asma: agonistas beta2-adrenérgicos, xantinas, antagonistas de leucotrienos, antagonistas muscarínicos, antagonistas H1, glicocorticoides, estabilizadores de mastócitos e anti-IgE. É necessário também abordar a asma aguda grave, ou o estado de mal asmático, situação emergencial e potencialmente letal. A Tabela 2 mostra um protocolo simples em relação à adição de drogas. Obviamente, o tratamento precisa estar de acordo com o nível de controle da doença. Outro ponto importante é considerar que várias drogas utilizadas no tratamento da asma são dadas de forma inalatória e o paciente deve ser orientado corretamente sobre a forma de utilização e a possibilidade de efeitos colaterais que ocorrem por absorção pulmonar e por ingestão da droga.

Broncodilatadores

Os broncodilatadores são uma classe grande de drogas que relaxam a musculatura lisa contraída da via aérea e causam reversão do quadro obstrutivo

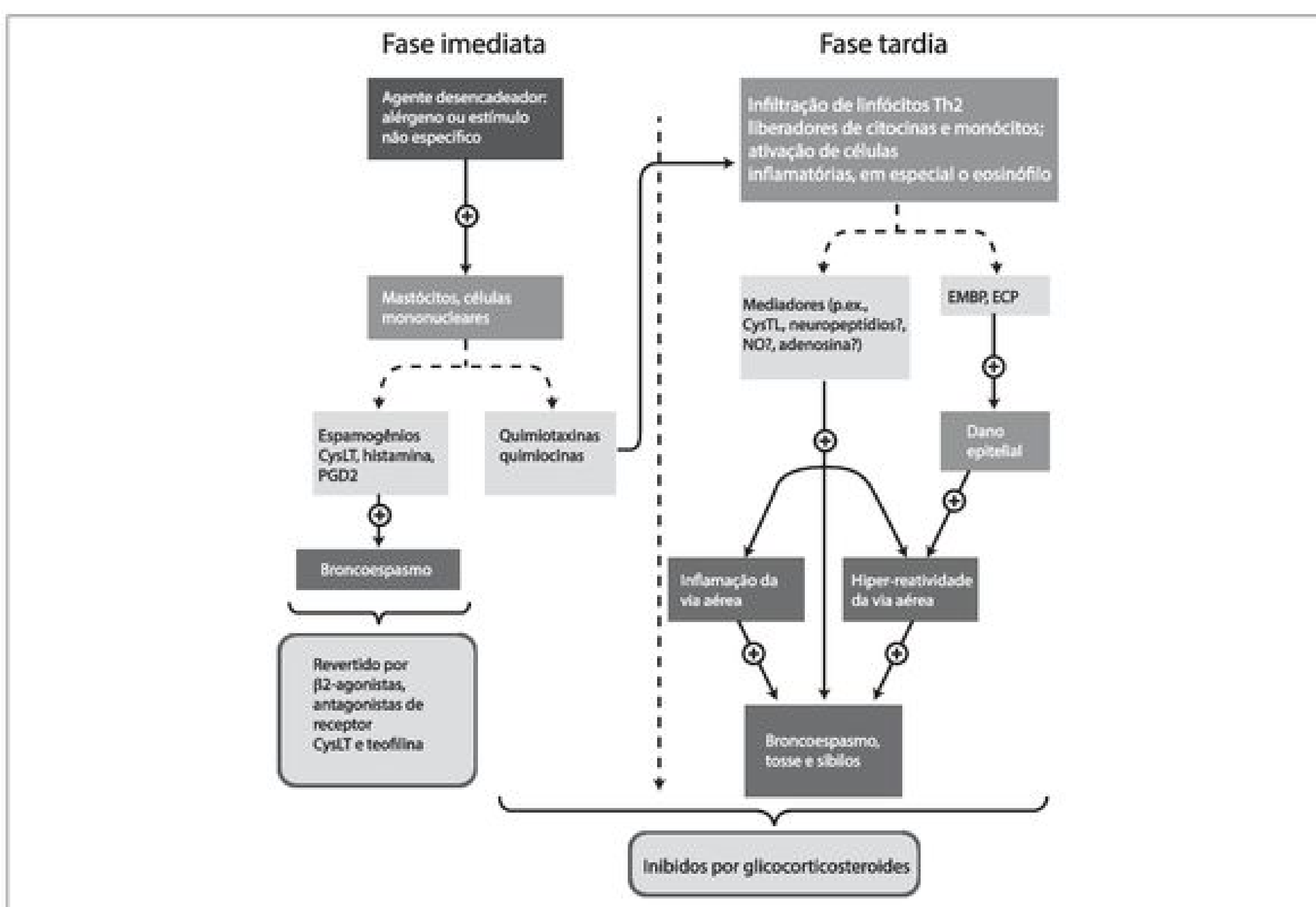


Figura 4. Fases clínicas da asma e agentes farmacológicos.
Fonte: Rang et al., 2012.

Tabela 2. **Protocolo de tratamento da asma**

Passo 1	Passo 2	Passo 3	Passo 4	Passo 5
Educação sobre asma. Controle ambiental. Vacinação para influenza anual se asma moderada a grave.				
Agonista beta2 de ação rápida quando necessário				
Medicamentos de controle	Selecionar um	Selecionar um	Adicionar um ou mais	Manter esquema anterior e adicionar
	Corticoide inalatório em baixa dose	Corticoide inalatório em baixa dose + agonista beta2 de longa duração	Corticoide inalatório em dose média a alta + agonista beta2 de longa duração	Corticoides por via oral na menor dose possível
		Corticoide inalatório em dose média a alta		
	Antagonista de leucotrienos	Corticoide inalatório em dose baixa + antagonista de leucotrienos	Antagonista de leucotrieno	Anticorpos anti-IgE
		Corticoide inalatório em dose baixa + teofilina de liberação sustentada	Teofilina de liberação sustentada	

Fonte: adaptada de Global Initiative for Asthma, 2014.

da asma. Também previnem novos casos de broncoconstrição, o que é chamado, nessa situação, de broncoproteção.

Agonistas do receptor beta2-adrenérgico

Os agonistas beta2-adrenérgicos são a primeira escolha para o tratamento da asma por serem os broncodilatadores mais efetivos e com mínimos efeitos colaterais se utilizados corretamente. Seu mecanismo de ação é sobre o receptor beta2-adrenérgico que ativa uma proteína Gs, que culminará na formação de PKA e resultará em eventos fosforilativos que relaxam a musculatura lisa aérea (Figura 6).

Podem ser utilizados os fármacos de ação rápida, principalmente nas crises asmáticas, ou de ação prolongada. Ainda, os fármacos podem ser administrados via oral ou via inalatória. Os principais exemplos são: salbutamol, terbutalina, salmeterol e formoterol. Os efeitos colaterais são: tremor muscular (efeito direto sobre músculo esquelético em

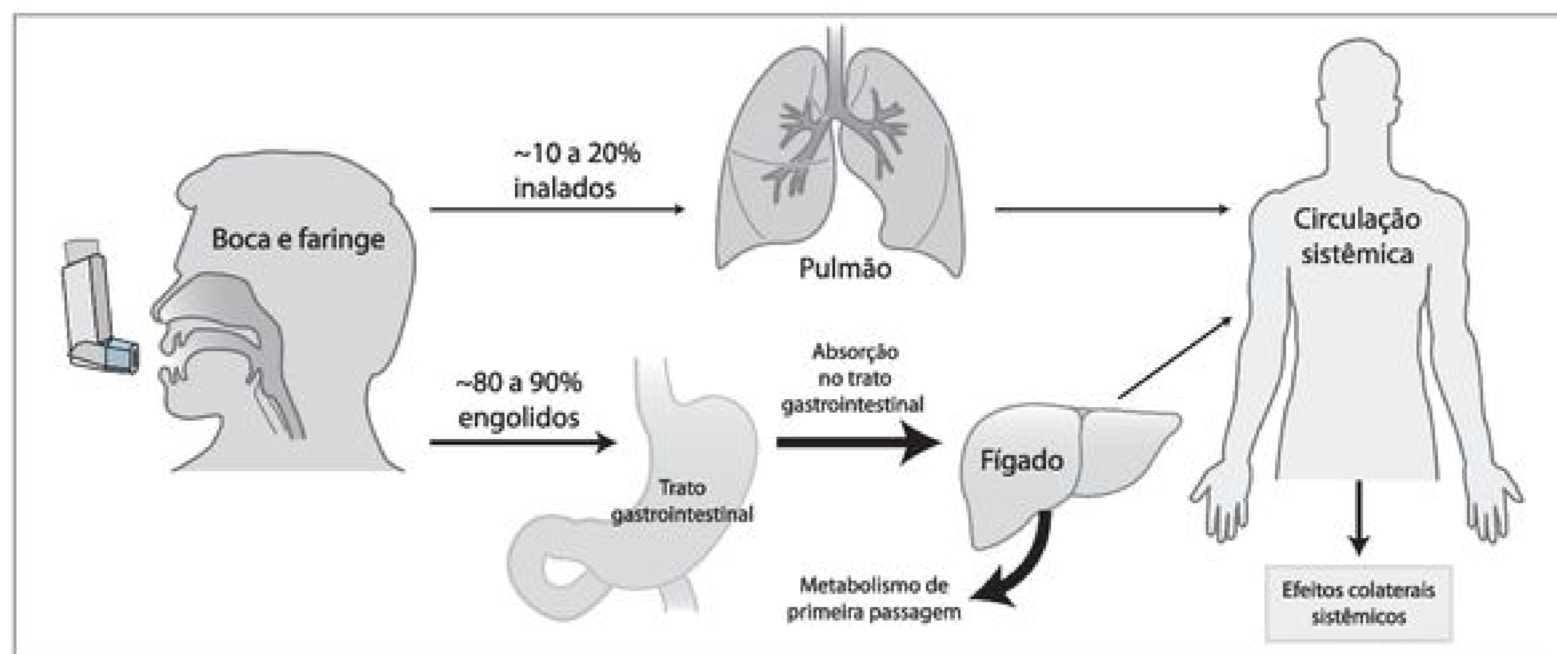


Figura 5. **Absorção sistêmica de fármacos administrados de forma inalatória.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

receptores beta2-adrenérgicos); taquicardia (possível ação em beta1-adrenérgico; efeito direto em receptores beta2-adrenérgicos atriais; barorreflexo causado por vasodilatação periférica); hipocalemia (ação direta sobre influxo de potássio no músculo esquelético); inquietação e hipoxemia.

Xantinas

As xantinas, com destaque para as drogas teofilina e aminofilina (derivado da teofilina), possuem relação com a cafeína e são consideradas "broncodilatadores diretos", pois, até agora, não se identificou o receptor pulmonar no qual elas agem. O mecanismo de ação ainda é incerto, mas acredita-se que ocorra inibição da fosfodiesterase resultando em menor metabolização do cAMP e, portanto, em aumento dos níveis da PKA com broncodilatação (Figura 6). Outro possível mecanismo é o antagonismo de receptores de adenosina, que é responsável por broncoconstrição por liberação de histamina e leucotrienos. Mais recentemente, aponta-se possível aumento da secreção de IL-10 e dos efeitos na transcrição gênica, apoptose, etc. (Figura 7).

Os efeitos adversos são: náuseas e vômitos; cefaleia; desconforto gástrico; distúrbio de comportamento; arritmias cardíacas e crises epilépticas. Deve-se apontar que a faixa terapêutica da teofilina é estreita e o ideal seria o cálculo da dose necessária para promover uma concentração plasmática dentro da faixa de concentração considerando fatores farmacocinéticos da droga e do paciente. Outro ponto é a intensa interação medicamentosa.

Antagonistas de receptores muscarínicos

Os antagonistas muscarínicos, ipratrópio, oxitrópio e metilnitrato-atropina bloqueiam receptores muscarínicos de acetilcolina reduzindo seu efeito broncoconstritor mediado pela via da PLC-IP3 por proteína Gq, que resulta em aumento dos níveis de cálcio intracelular (Figura 8). Além disso, reduzem a secreção traqueobrônquica. Os efeitos colaterais em geral são raros, mas ocorrem gosto amargo, que reduz a aderência, possível crise de glaucoma em pacientes idosos e efeito rebote na parada da utilização da droga.

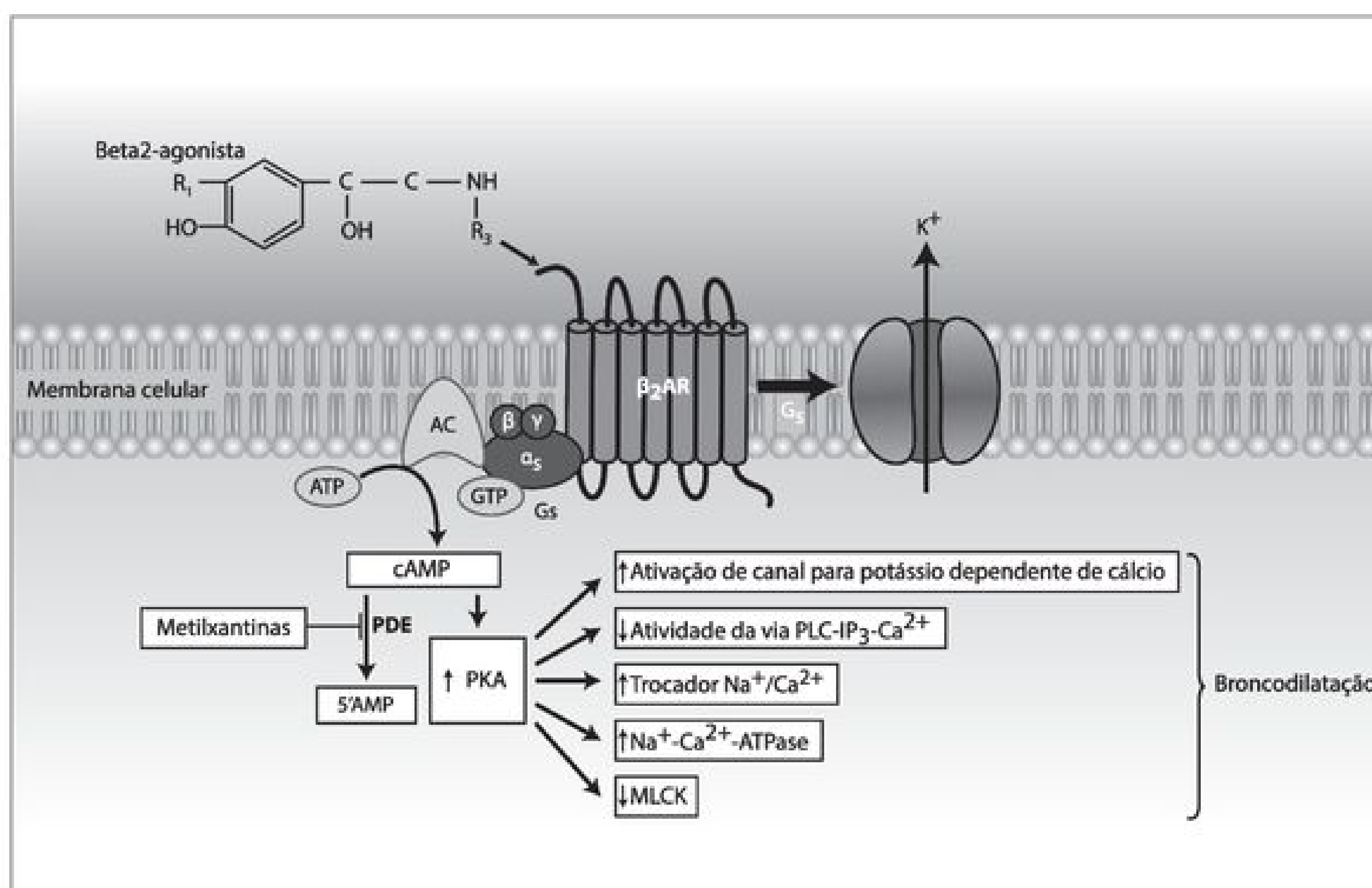


Figura 6. Mecanismo de ação dos beta2-agonistas e xantinas.
Fonte: Goodman et al., 1996.

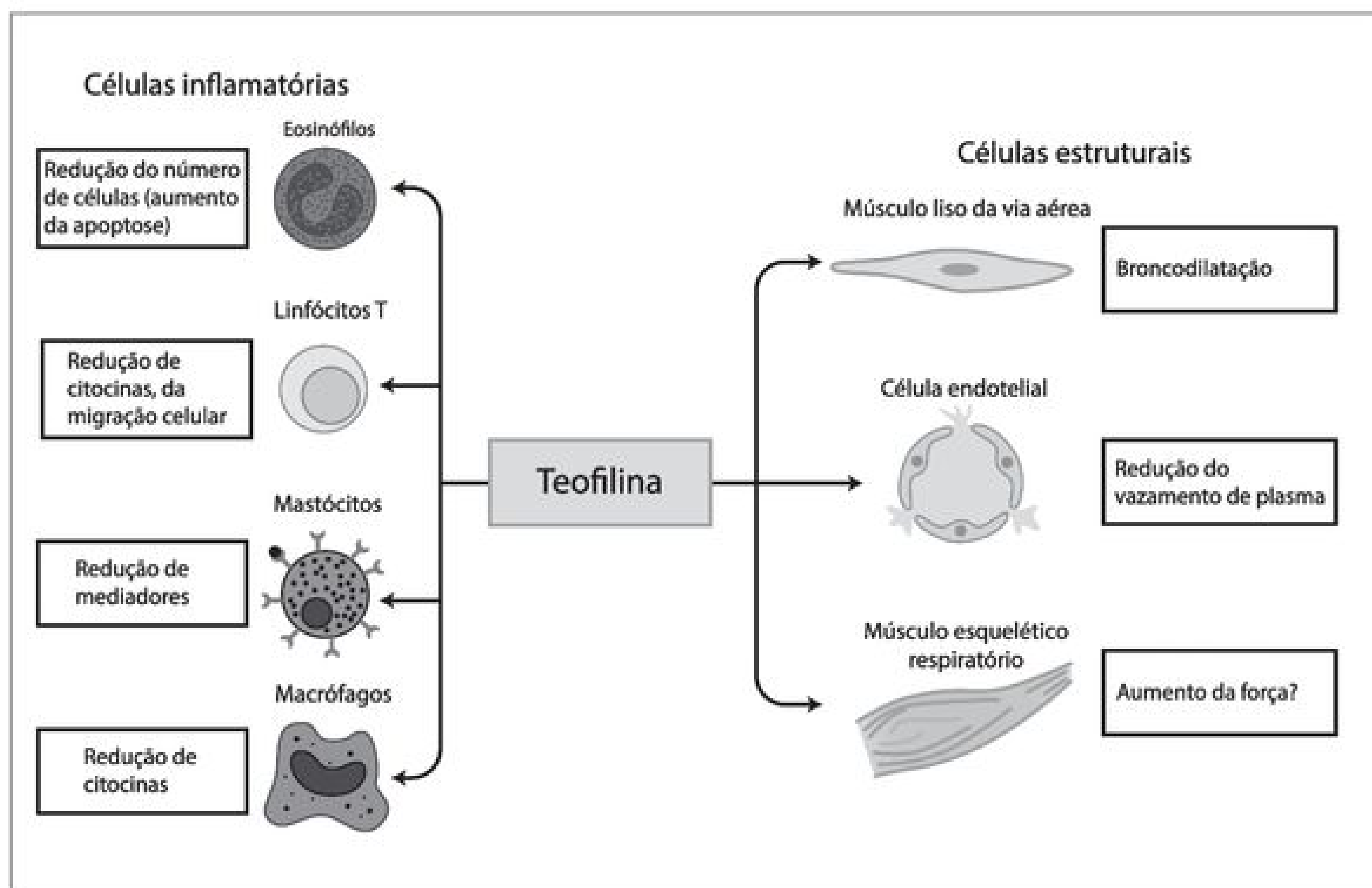


Figura 7. **Efeitos da teofilina (xantina).**
Fonte: Goodman et al., 1996.

Antagonistas do receptor de cisteinil--leucotrienos e inibidores de 5-lipoxigenase

Como visto no Capítulo 40 – "Farmacologia dos autacoides", os cisteinil-leucotrienos estão envolvidos em broncoconstrição, hiper-responsividade brônquica, exsudação de plasma, secreção de muco e inflamação eosinofílica. A Figura 9 mostra que os leucotrienos apresentam um efeito mais importante e prolongado do que a histamina em reduzir a condutância da via aérea. Dessa forma, a diminuição desses agentes ou de seus efeitos na via aérea seria útil. Isso pode ser feito com dois tipos de fármacos: inibidores da 5-lipoxigenase (p.ex., zileuton) e antagonistas de cisteinil-leucotrienos (p.ex., montelucaste e zafirlucaste). São úteis para asma sensível a aspirina e asma induzida por exercício, e diminuem a resposta a alérgenos inalados. Efeitos indesejáveis raros: cefaleia, distúrbio do trato gastrointestinal (TGI), com possível disfunção hepática, e associação com a síndrome de Churg-Strauss (incerto). Nota: quando combinados com corticosteroide inalatório de longa duração, não têm eficácia adequada.

Antagonistas de receptores H1 de histamina

A histamina está envolvida na asma, sendo liberada por mastócitos nas respostas imediatas. No entanto, há pouca evidência de que o uso de antagonistas de receptores H1 providencie qualquer benefício clínico. Com exceção de loratadina, cetirizine e azelastine, que podem ser úteis na asma atópica, essas drogas não devem ser utilizadas.

Agentes anti-inflamatórios – glicocorticoides

Os agentes anti-inflamatórios, com destaque ao glicocorticoide, são muito utilizados no tratamento da asma. São utilizados tanto na forma inalatória como na oral. O mecanismo de ação é complexo, mas provavelmente está envolvido na regulação gênica: o efeito é de redução da inflamação por ação em citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, receptores inflamatórios, enzimas e proteínas. De modo geral, reduzem os eosinófilos, os mastócitos, as células dendríticas, as citocinas, os mediadores inflamatórios, a permeabilidade vascular e a secreção de muco.

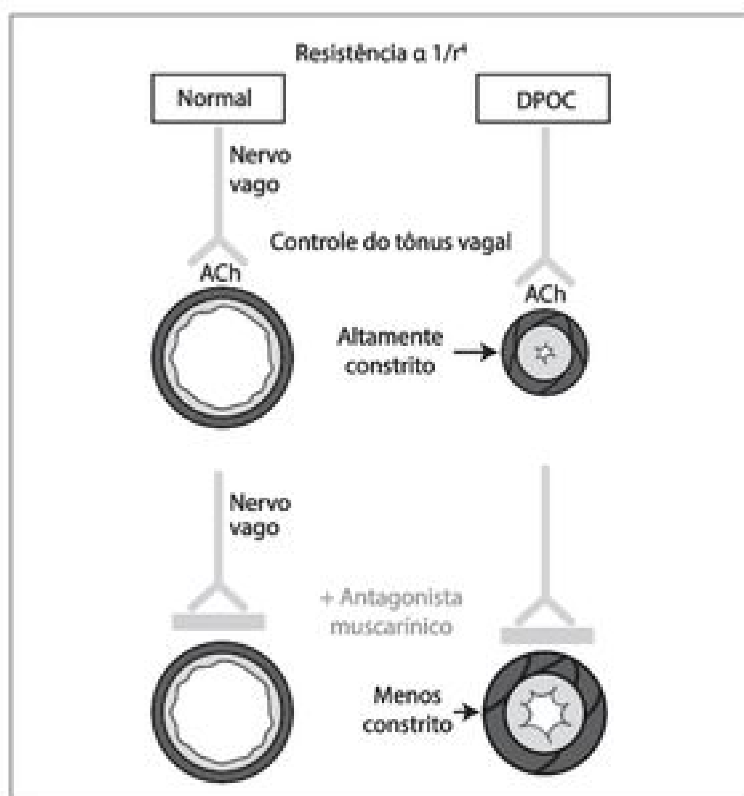


Figura 8. Mecanismo de ação dos antagonistas muscarínicos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

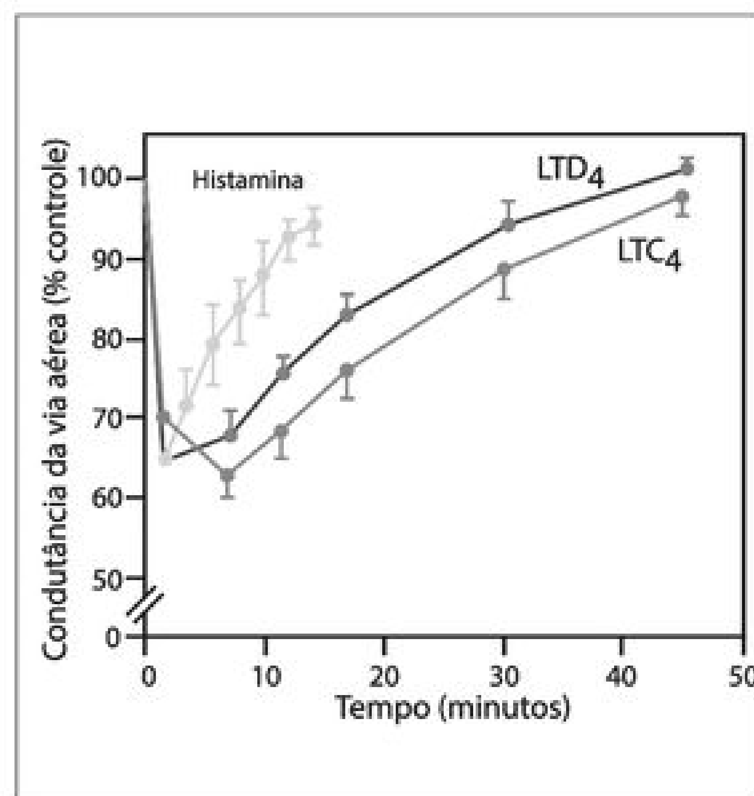


Figura 9. Efeito broncoconstritor da histamina e dos leucotrienos.
Fonte: Rang et al., 2012.

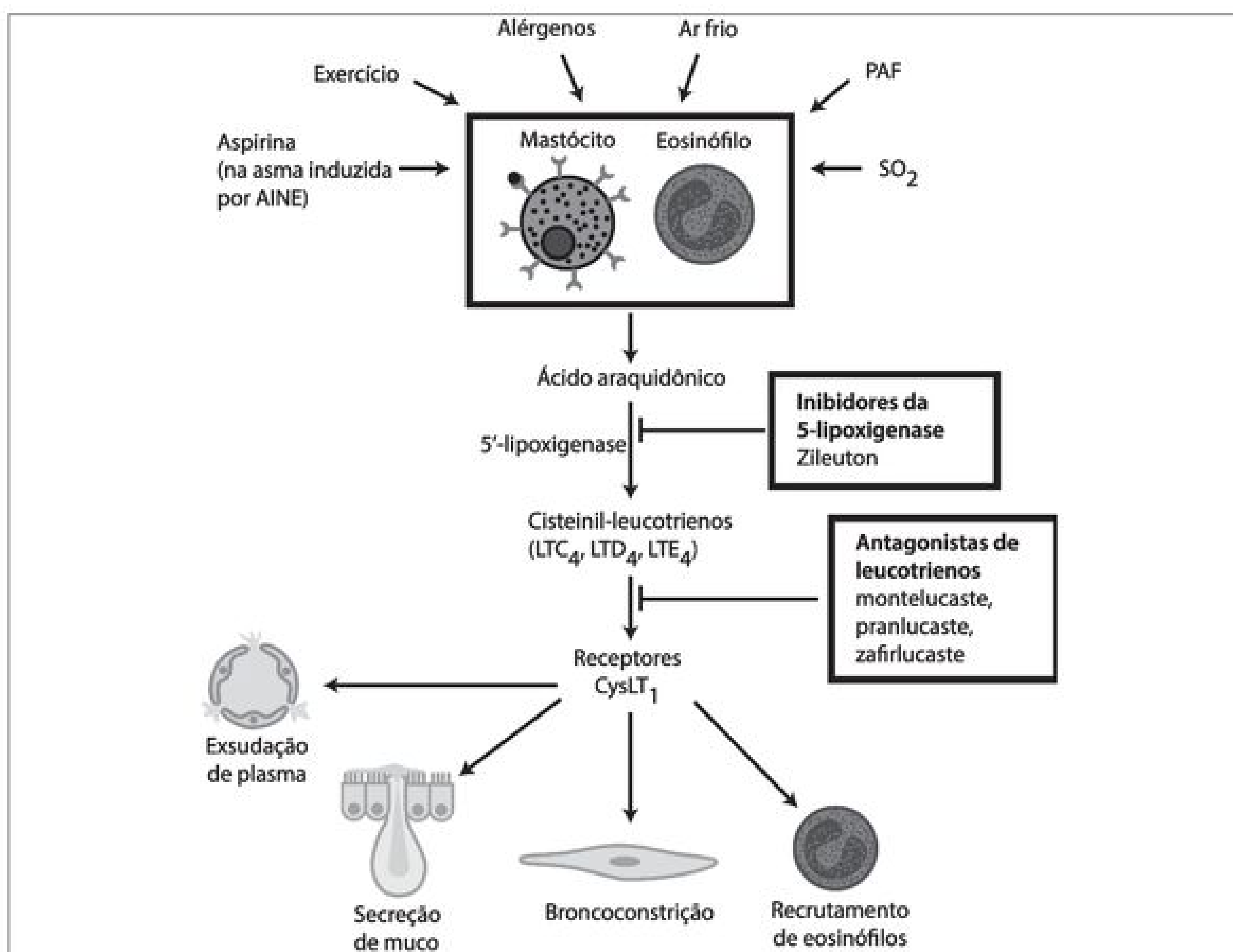


Figura 10. Mecanismo de ação dos inibidores de 5-lipoxigenase e antagonistas de leucotrienos.
Fonte: Goodman et al., 1996.

São utilizados no tratamento da asma crônica. Os principais exemplos são: beclometasona, budesonida e propionato de fluticasona. Os efeitos adversos são: disfonia, candidíase orofaríngea/esofágica, tosse, síndrome de Cushing, supressão do crescimento, osteoporose, catarata, glaucoma, síndrome metabólica e distúrbios psiquiátricos (euforia e depressão).

Estabilizadores de mastócitos

Cromoglicato (cromolina) e nedocromila são drogas administradas de forma profilática para reduzir a resposta imediata e tardia em asmáticos. São eficazes na asma induzida por alérgenos, exercício e irritantes. A administração é via oral, e os mecanismos de ações possíveis são: estabilização do mastócito impedindo a liberação de histamina, depressão de reflexos neuronais exacerbados desencadeados por agentes irritantes, supressão da resposta de fibras C a irritantes e inibição da liberação de citocinas pré-formadas de células T.

Anti-IgE

Os anti-IgE são drogas relativamente novas que bloqueiam a ligação do IgE aos receptores de IgE nos mastócitos. A droga omalizumabe é apenas utilizada em casos severos de asma, associada às outras drogas já mencionadas. Não há papel definitivo sobre a eficácia da utilização dessas drogas, além de o preço ser extremamente elevado.

Asma aguda grave – estado de mal asmático

A asma aguda grave é uma emergência médica e deve ser manejada de forma correta. Devem-se utilizar oxigenoterapia, inalação de salbutamol (agonista beta2), hidrocortisona endovenosa (glicocorticoide) e prednisolona via oral (glicocorticoide). Outras ações: ipratrópio inalatório, salbutamol EV (ou terbutalina subcutânea – SC) ou aminofilina EV e antibióticos (na presença de infecção bacteriana).

Outro ponto que merece destaque é a diferenciação entre alergia, asma e anafilaxia. Na alergia,

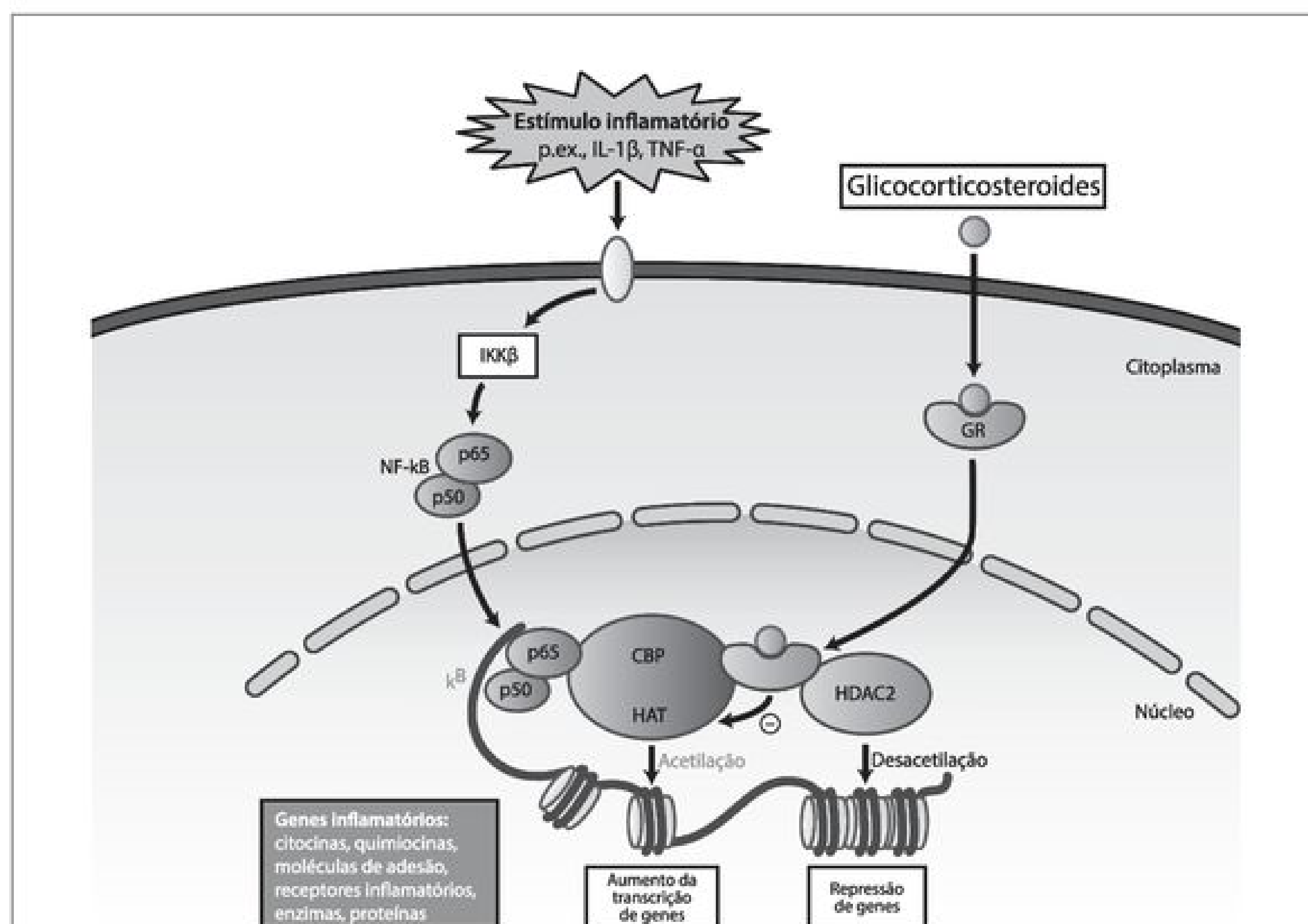


Figura 11. **Mecanismo de ação dos glicocorticosteroides.**
Fonte: Goodman et al., 1996.

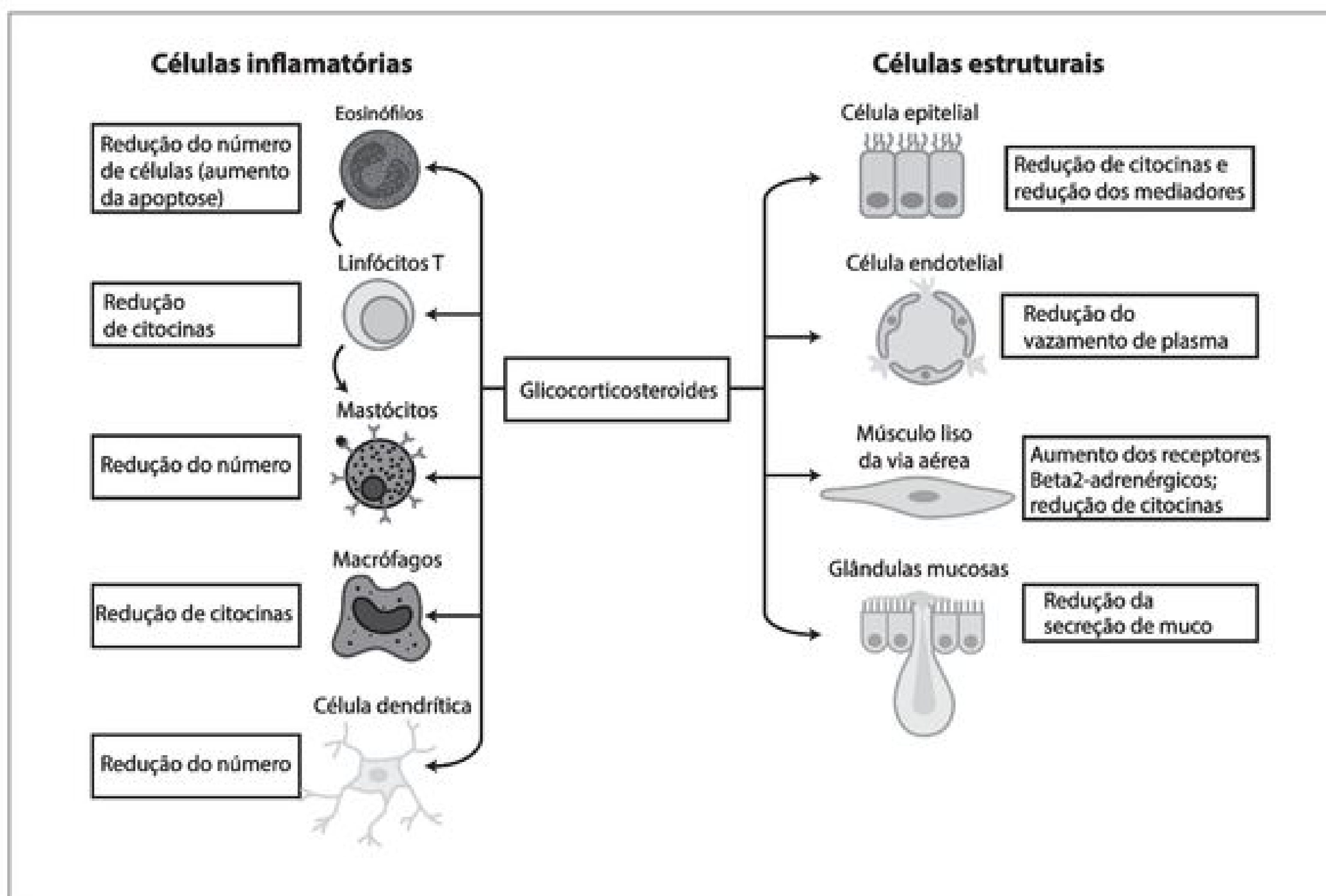


Figura 12. Efeito dos glicocorticosteroides.
Fonte: Goodman et al., 1996.

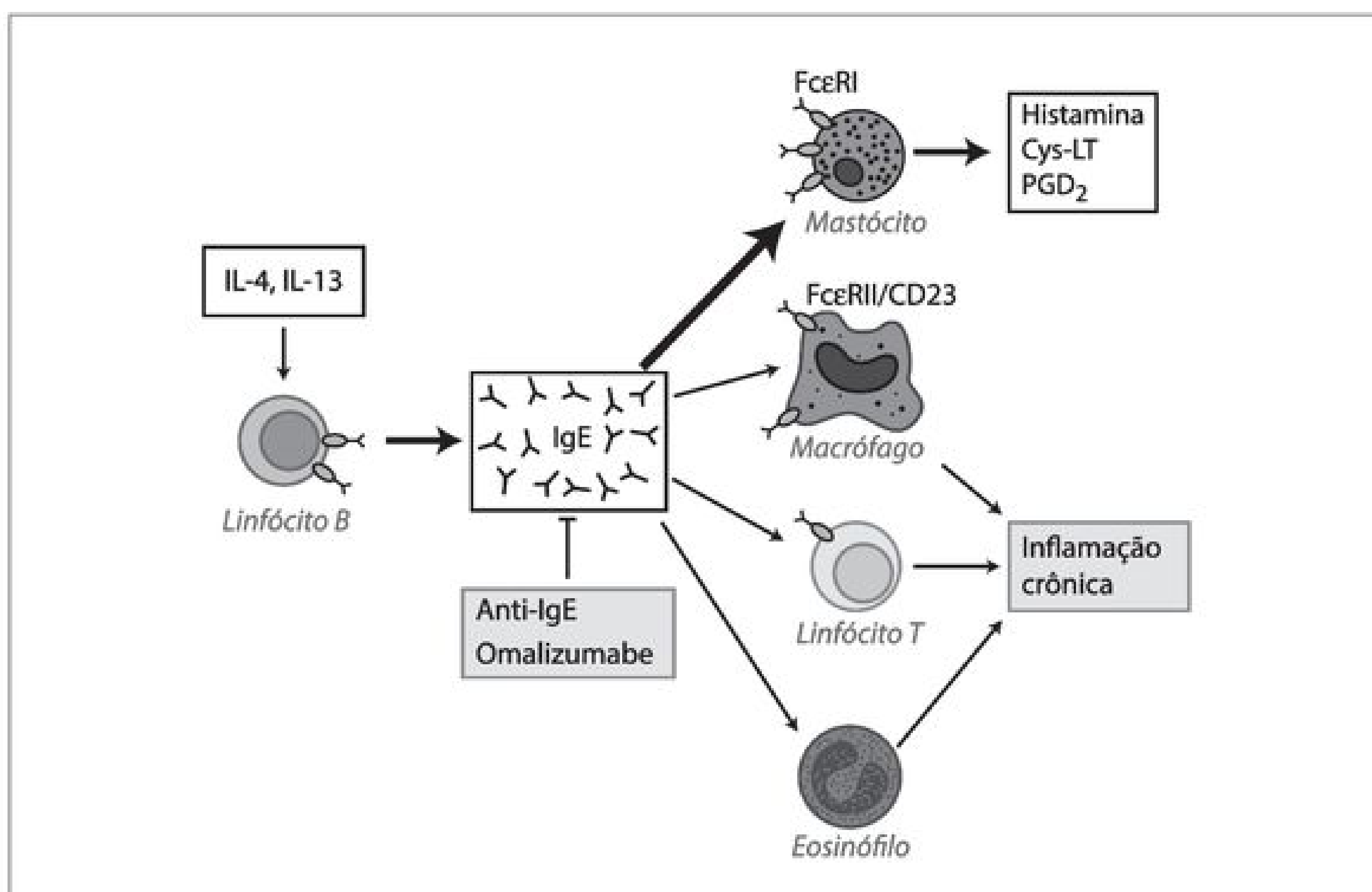


Figura 13. Mecanismo de ação dos anti-IgE.
Fonte: Goodman et al., 1996.

o melhor tratamento é anti-H1; na asma, além das várias drogas, os estabilizadores de mastócitos são úteis na prevenção de crises; e, na anafilaxia, deve-se utilizar adrenalina, pois anti-H1 e outras drogas broncodilatadoras são pouco eficazes.



Figura 14. Asma aguda grave.
Fonte: Raffa e Rawls.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2014. Disponível em: www.ginasthma.org.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Raffa RB, Rawls S, Beyzarov E. Netter's illustrated pharmacology. Teterboro: Icon Learning, International Student Edition, 2004.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

44

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

INTRODUÇÃO

Na insuficiência cardíaca, há redução do débito cardíaco, que promove a ativação do sistema simpático, havendo, portanto, um tônus simpático elevado. Além disso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) também está suprarregulado com a intenção de manter a perfusão tissular por aumentar a pré-carga, estimular a contratilidade cardíaca e aumentar a constrição arteriolar. Esses mecanismos compensatórios, em longo prazo, causam hipertrofia cardíaca. Os sinais clássicos de insuficiência cardíaca (IC) são: estase jugular, edema periférico, edema pulmonar, ascite e oligúria.

De forma simples, a terapêutica para IC divide-se em duas frentes: drogas que atuam no próprio coração com o intuito de reduzir a frequência cardíaca e aumentar o inotropismo; e drogas que atuam nos vasos com o intuito de diminuir a resistência vascular periférica (diminuição de pós-carga) e aumento da capacitância venosa (diminuição do retorno venoso/pré-carga). Segundo o Prof. Antônio Oliveira (ICB-USP), "a farmacologia tem remédios para alguns

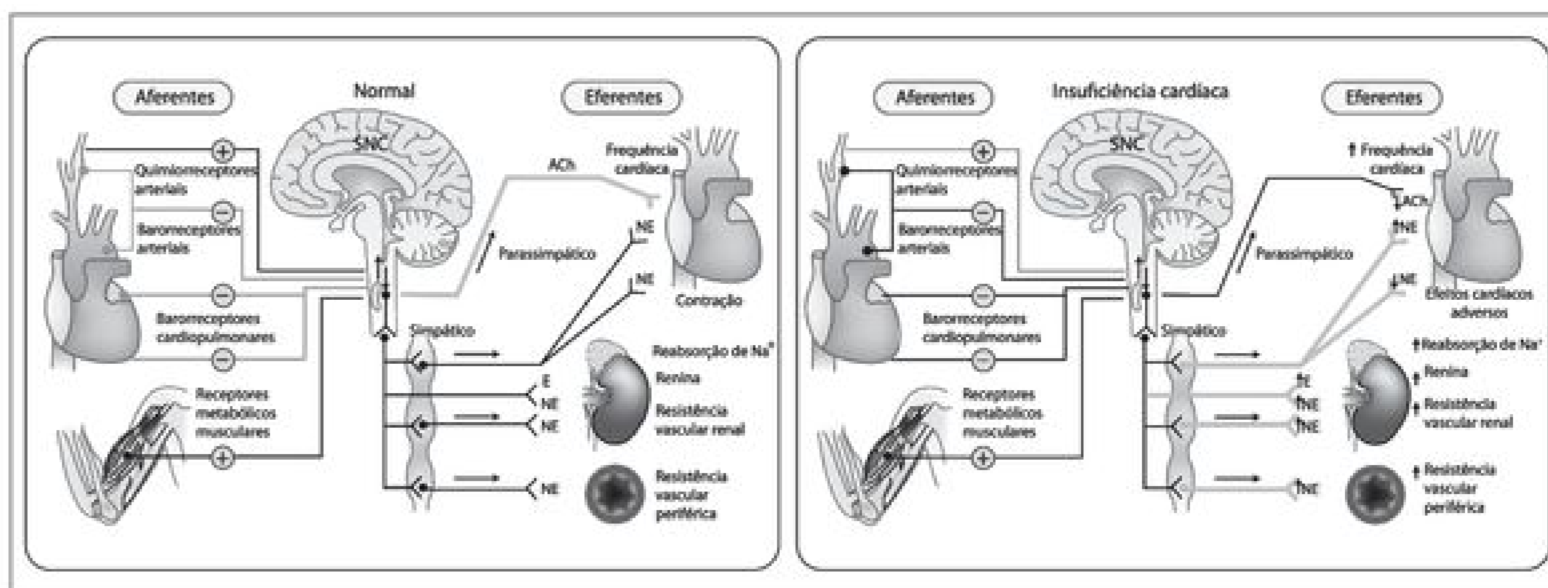


Figura 1. Alterações na insuficiência cardíaca.
Fonte: Bonow et al.

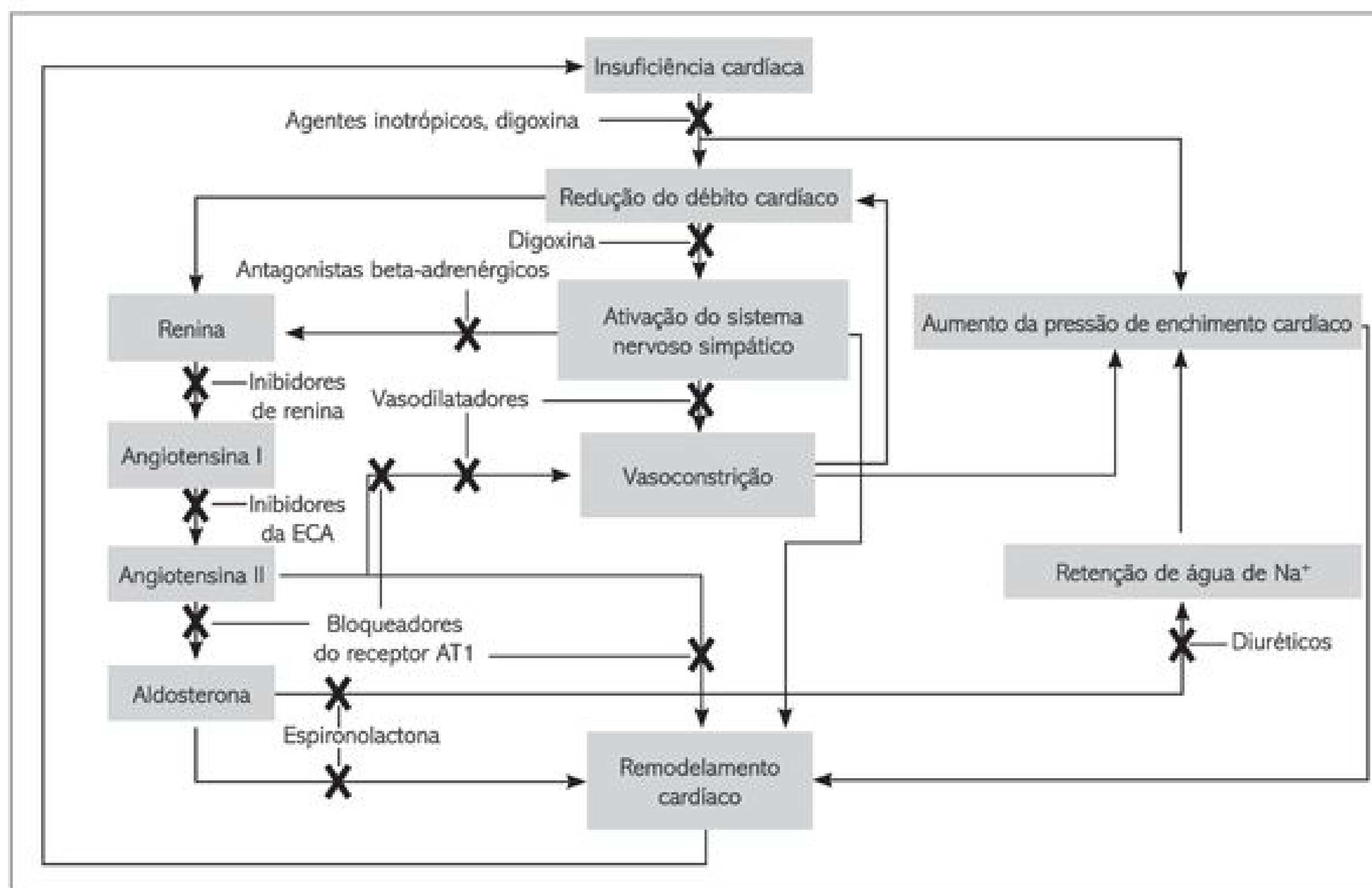


Figura 2. Local de ação das drogas utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca.
Fonte: Goodman et al., 1996.

males do coração, mas não para todos". A Figura 2 mostra o local de ação das principais drogas.

Hemodinamicamente, na insuficiência cardíaca, há uma alteração da curva de Frank-Starling como mostra a linha contínua em cinza na Figura 3. Agentes inotrópicos positivos (I), como os glicosídeos cardíacos ou a dobutamina, levam a curva para um patamar mais elevado (curva pontilhada inferior), resultando em maior trabalho cardíaco para uma dada pressão de enchimento ventricular. Vasodilatadores (V), como IECA ou nitroprussiato, também movem a função cardíaca para patamares mais elevados, porém, reduzem a pressão de enchimento cardíaco. Diuréticos (D) melhoram os sintomas de congestão por diminuírem a pressão de enchimento cardíaco sem alterar a função ventricular.

VASODILATADORES

Os vasodilatadores diretos são apenas úteis quando associados a outras drogas (IECA, BRA), e apenas a hidralazina e o dinitrato de isossorbida mostraram efeito terapêutico positivo. As outras várias drogas que apresentam ação vasodilatadora estão resumidas na Tabela 1 com o mecanismo de ação e os efeitos sobre a redução da pré e pós-carga.

DIURÉTICOS

Os diuréticos são a principal classe de drogas no tratamento da IC. Em geral, utilizam-se diuréticos de alça em razão da maior potência, porém, eles podem ser associados a diuréticos tiazídicos e poupadores de potássio. Novas drogas, como os antagonistas de receptor A1 de adenosina, também são úteis no tratamento da IC, porém, não há mais drogas dessa classe disponíveis no mercado.

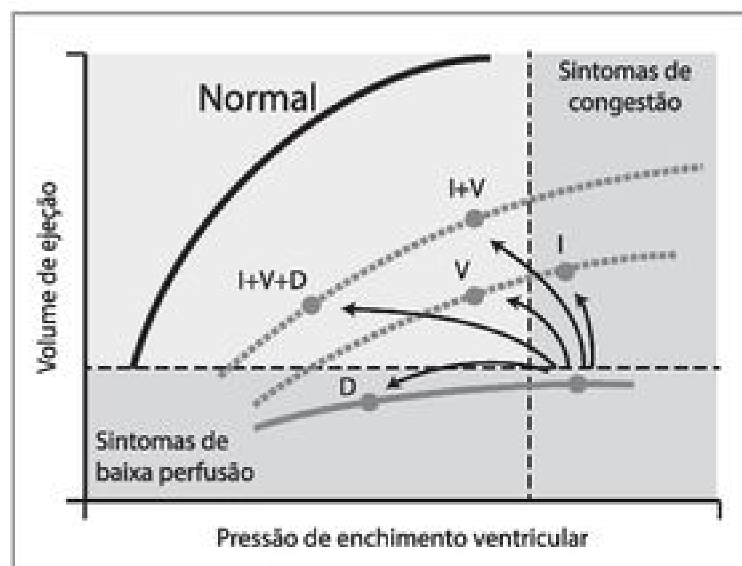


Figura 3. Curva de Frank-Starling
Fonte: Goodman et al., 1996.

Tabela 1. Vasodilatadores

Classe	Exemplos	Mecanismo de ação vasodilatador	Redução da pré-carga	Redução da pós-carga
Nitratos orgânicos	Nitroglicerina, dinitrato de isossorbida	Vasodilatação mediada por NO	+++	+
Doadores de NO	Nitroprussiato	Vasodilatação mediada por NO	+++	+++
Inibidores da ECA	Captopril, enalapril, lisinopril	Inibição da geração de Ang II e degradação de bradicinina	++	++
Bloqueadores do receptor AT1	Losartan, candesartan	Bloqueio do receptor AT1	++	++
Inibidores de PDE	Milrinona, inamrinona	Inibição da degradação de cAMP	++	++
Agonistas de canal para K^+	Hidralazina/ minoxidil	Desconhecido/hiperpolarização de células musculares lisas de vaso	+	+++
Antagonistas alfa1--adrenérgicos	Doxazosina, prazosina	Bloqueio seletivo do receptor alfa1-adrenérgico	+++	+++
Antagonistas alfa--adrenérgicos não seletivos	Fentolamina	Bloqueio não seletivo de receptores alfa-adrenérgicos	+++	+++
Antagonistas beta/alfa1-adrenérgicos	Carvedilol, labetalol	Bloqueio seletivo do receptor alfa1-adrenérgico	++	++
Bloqueadores de canais para cálcio	Anlodipino, nifedipino	Inibição de canais para cálcio do tipo L	+	+++
Agonistas beta--adrenérgicos	Isoproterenol	Estimulação de receptores beta2-adrenérgicos vasculares	+	++

Fonte: Goodman et al., 1996.

Os antagonistas de aldosterona, embora sejam classificados como diuréticos, têm efeito sobre a diurese *per se* muito baixo, mas são muito úteis na IC, principalmente porque os níveis de aldosterona estão cerca de 20 vezes acima do normal.

FÁRMACOS QUE AGEM NOS SISTEMAS RAA E SIMPÁTICO

Na IC, o sistema simpático e o SRAA estão superativados. Drogas que diminuem o tônus desses sistemas são úteis no tratamento da IC. Podem-se destacar: IECA (captopril, enalapril), BRA (losartan), inibidores de renina (alisquireno), beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol) – embora sejam inotrópicos negativos, reduzem a frequência cardíaca e o tônus simpático e, em baixas doses, têm pouco efeito sobre a contratilidade cardíaca. O carvedilol é um antagonista beta-adrenérgico e antagonista alfa1-adrenérgico com melhor efeito do que o propranolol. Vale lembrar que, ao se bloquear receptores beta1, reduz-se o SRAA por diminuir a secreção de renina via beta1.

INOTRÓPICOS POSITIVOS

Os inotrópicos positivos aumentam a contratilidade cardíaca, melhorando os sintomas da IC. Eram as drogas mais utilizadas antigamente, mas perderam espaço para os diuréticos e para as drogas que agem no SRAA e no sistema simpático. Atualmente, são utilizados apenas em estágios avançados da doença. Há três drogas principais dentro dessa classe: digoxina, milrinona e dobutamina.

O cálcio que entra na célula pelo canal do tipo L durante a despolarização libera mais cálcio esto-

cado no retículo sarcoplasmático pelo receptor de rianodina. O aumento dos níveis de cálcio promove a contração. Durante a repolarização e o relaxamento, o cálcio é ressequestrado para o retículo sarcoplasmático por uma bomba de cálcio e removido da célula por um trocador sódio-cálcio.

Digitálicos

Os digitálicos são drogas antigas e utilizadas há muito tempo no tratamento da insuficiência cardíaca. Antigamente, acreditava-se que eram diuréticos, pois aumentam a diurese. Na verdade, sabe-se que, por melhorarem a função cardíaca, a oligúria é resolvida.

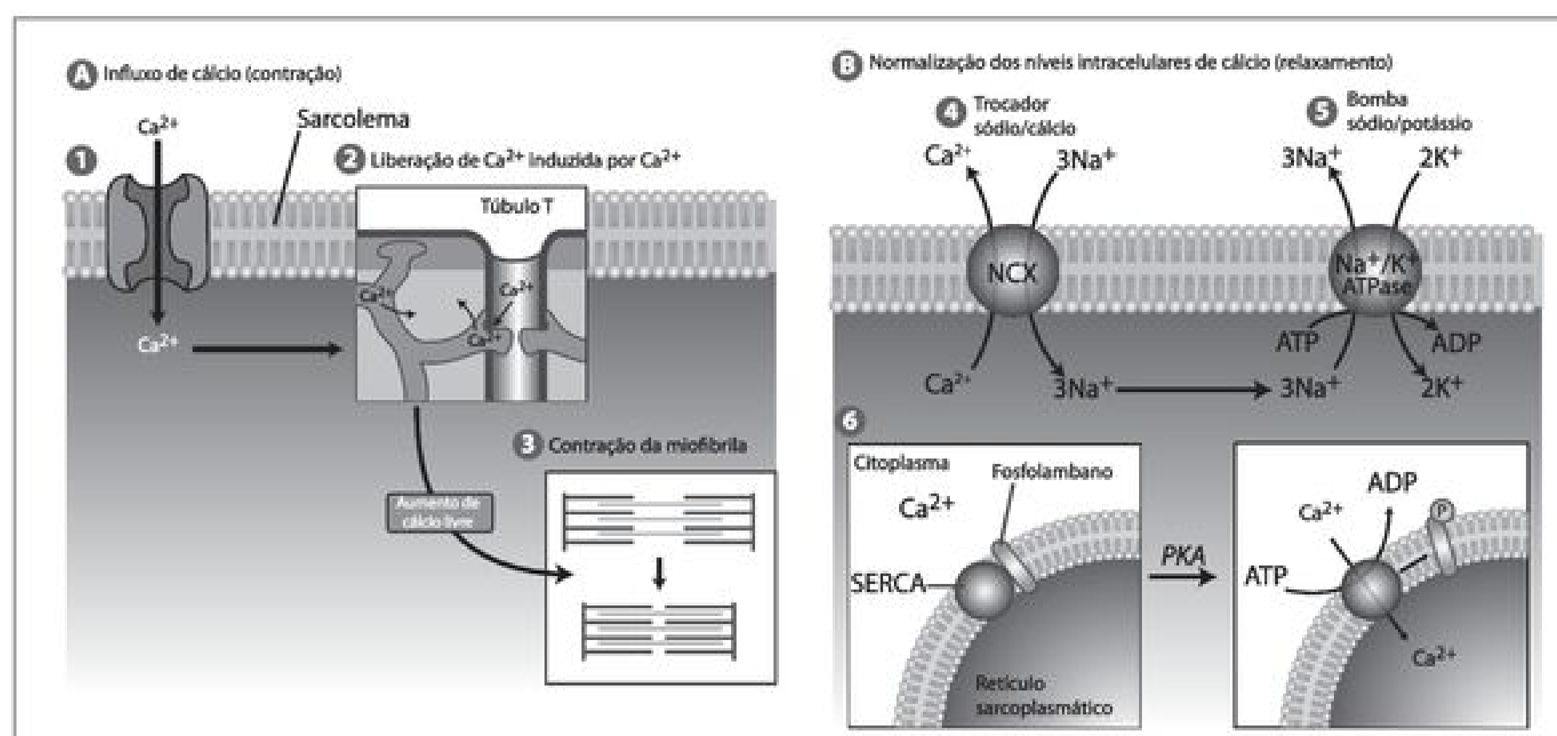


Figura 4. Cálcio na contração e no relaxamento muscular.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

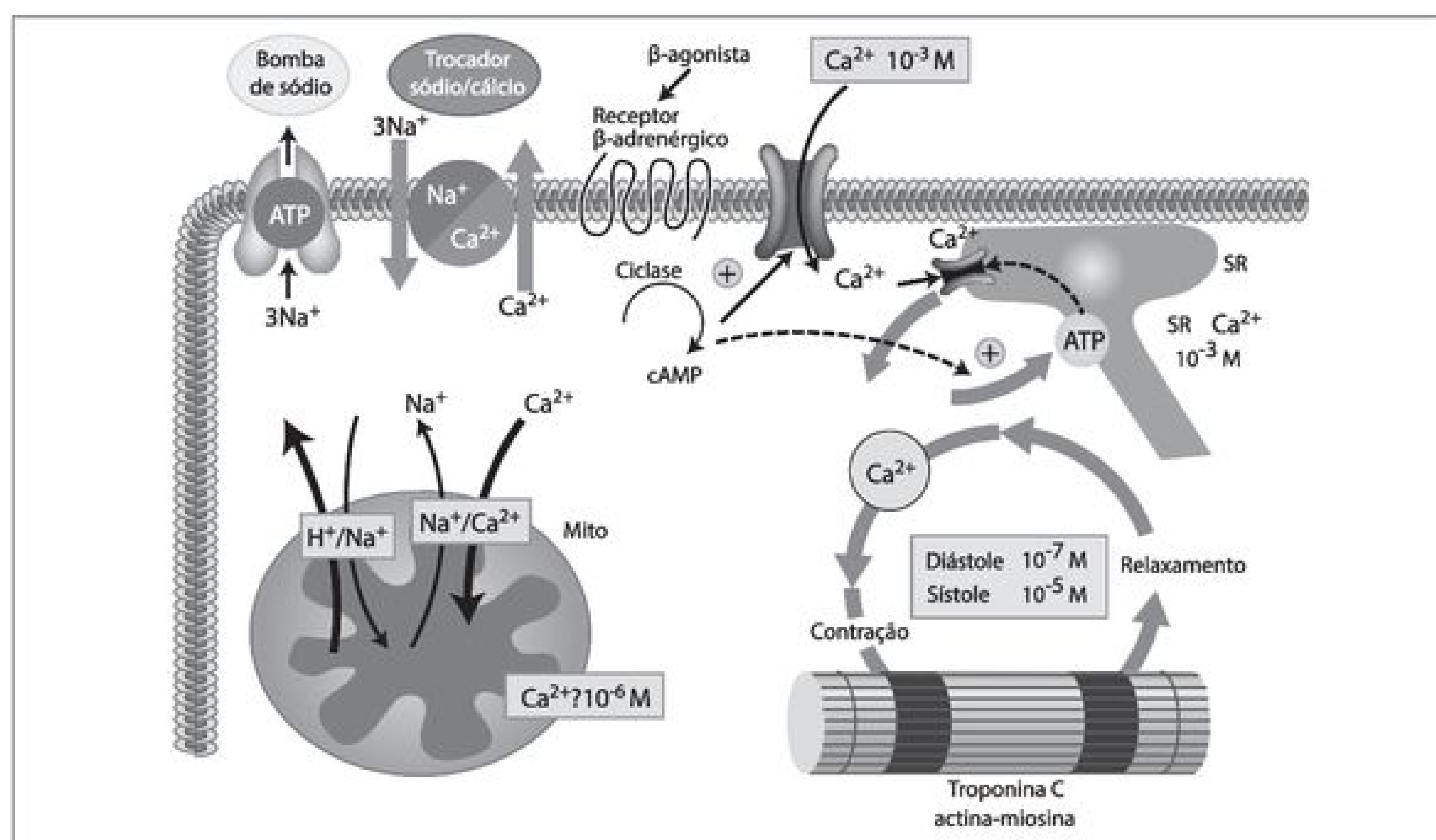


Figura 5. Mecanismo molecular dos beta-agonistas na contração muscular.
Fonte: Bonow et al.

Seu mecanismo de ação se dá por inibição da bomba de sódio e potássio em miócitos, efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio. O principal digitálico na atualidade é a digoxina.

Por inibirem a bomba de sódio e potássio, reduzem o efluxo de sódio e aumentam os níveis citoplasmáticos de sódio, que resultam em diminuição do gradiente eletroquímico de sódio que mantém o trocador sódio-cálcio. Consequentemente, menos cálcio é removido da célula e mais cálcio é acumulado no retículo sarcoplasmático pela SERCA2, o que faz com que os níveis de cálcio na próxima contração aumentem e, assim, aumentem a contratilidade cardíaca.

Outros efeitos são diminuição da duração do potencial de ação (redução do período refratário – pode levar à arritmia ventricular), sensibilização dos barorreceptores e aumento do tônus vagal. Os efeitos sistêmicos dos digitálicos são: aumento do débito cardíaco, aumento da tolerância ao exercício, redução do tônus simpático e do SRAA, aumento da natriurese. Eles têm boa absorção oral e baixo metabolismo de primeira passagem; apresentam tempo de meia-vida elevado (40 horas) e cerca de 20% fica ligado a proteínas plasmáticas.

Intoxicação digitálica

A digoxina apresenta faixa terapêutica estreita. É importante destacar que a concentração plasmática de potássio afeta o efeito da digoxina: na hipercalemia, seu efeito é diminuído, e na hipocalemia, seu efeito é aumentado. Seja por excesso de droga ou por hipocalemia, as manifestações clínicas da intoxicação digitálica são: exacerbação dos sintomas da insuficiência cardíaca, aparecimento de pós-despolarização tardia (arritmias ventriculares), extrassístoles, inversão da onda T, aumento do intervalo PR, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular, náusea, vômitos, diarreia, anorexia, depressão, desorientação, diminuição da acuidade visual, entre outros. O tratamento é feito com administração de potássio, antiarrítmicos (lidocaína, difenil-hidantoína) e imunoterapia antidigoxina (anticorpo antidigoxina).

Agonistas beta1-adrenérgicos e dopamina

As duas drogas estimulam a proteína Gs, que ativa a via do cAMP-PKA. A PKA fosforila diversas proteínas dependentes de cálcio envolvidas na contração e no relaxamento. Isoproterenol, adrenalina e norepinefrina, embora também estimulem essa via, têm uso

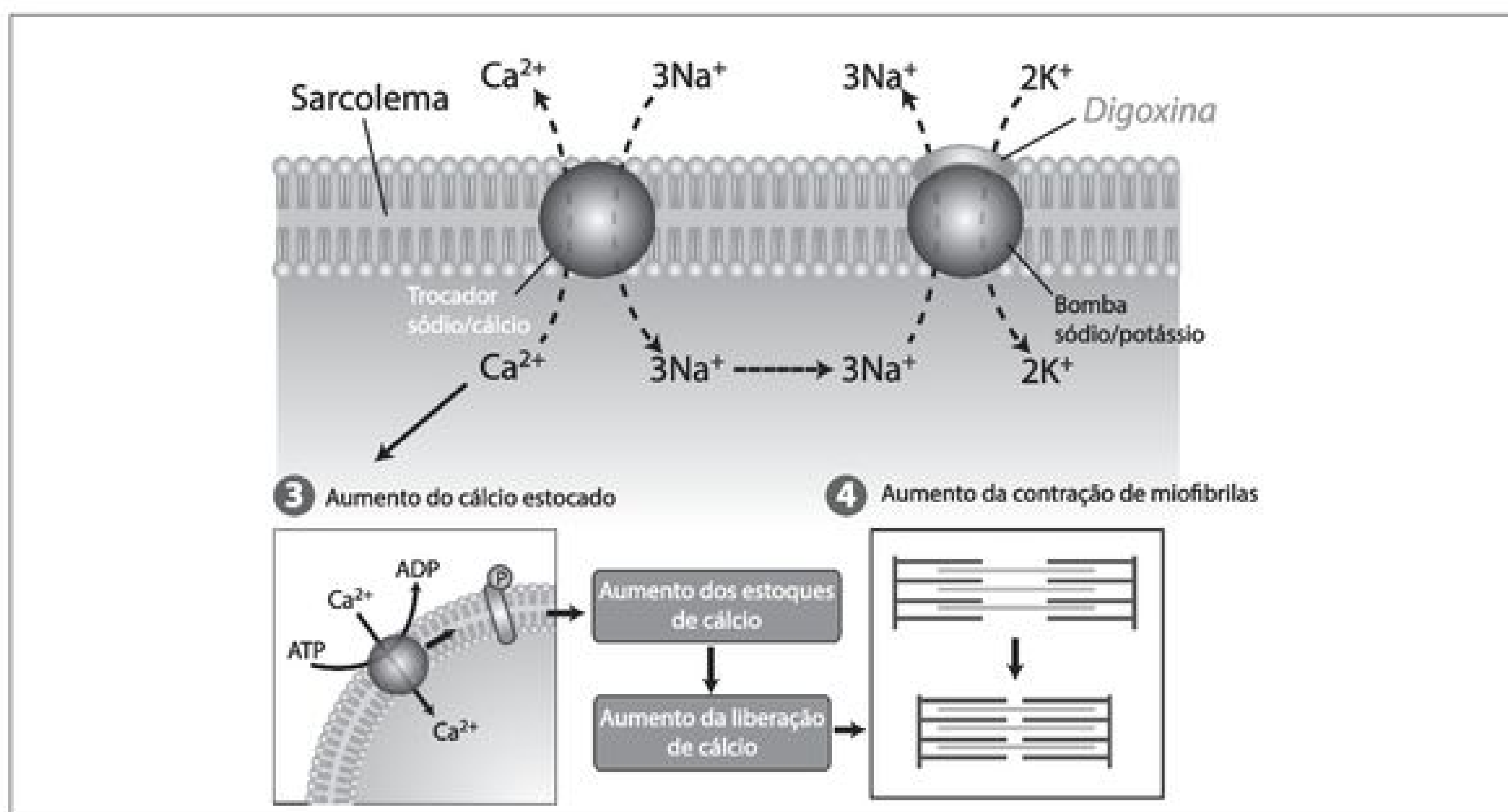


Figura 6. Mecanismo de ação da digoxina.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

clínico limitado por causarem taquicardia reflexa, sendo muitas vezes mais deletérios do que úteis. Entretanto, a dopamina, além de ativar a via, inibe a liberação de norepinefrina, reduz a estimulação alfa-adrenérgica em musculatura de vasos e aumenta a filtração glomerular, aumentando a diurese e a excreção de sódio. A dobutamina é um agonista beta1-adrenérgico muito útil na disfunção sistólica aguda e discrimina razoavelmente entre inotropismo e taquicardia, embora o receptor seja beta1.

Nota: o glucagon é utilizado como inotrópico e cronotrópico positivo principalmente na intoxicação por beta-bloqueadores.

Bipiridinas

As bipiridinas (inamrinona e milrinona) são inibidoras da fosfodiesterase, ou seja, aumentam os níveis de cAMP, resultando em aumento da fosforilação de proteínas contráteis, aumento do influxo de cálcio durante o potencial de ação e aumento da contratilidade cardíaca.

Inibição da neprilisina

A neprilisina, também chamada de endopeptidase neutra ou encefalinase, é uma enzima importante que degrada peptídios natriuréticos (principalmente o ANP e o CNP, e pouco o BNP) e peptídios vasoativos (adrenomedulina, substância P, angiotensina I, angiotensina II, bradicinina e endotelina-1). A inibição da neprilisina aumenta os níveis de peptídios natriuréticos, o que é benéfico, pois promovem natriurese, diurese, vasodilatação e bloqueio do SRAA por inibição da aldosterona e renina. No entanto, também aumenta os níveis de angiotensina II, endotelina-1, que causam vasoconstrição, e bradicina, que pode causar angioedema e anafilaxia.

A droga LCZ696 (Entresto®) é uma junção de duas drogas: valsartana e sacubitril. A valsartana é

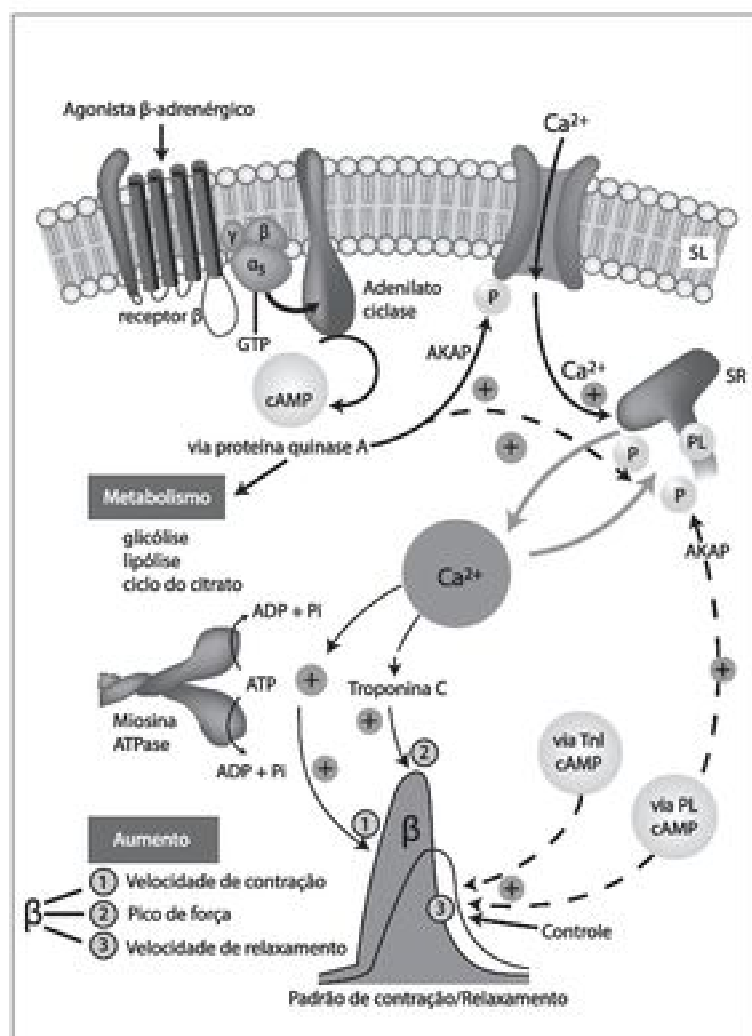


Figura 7. Efeitos dos beta-agonistas.
Fonte: Bonow et al.

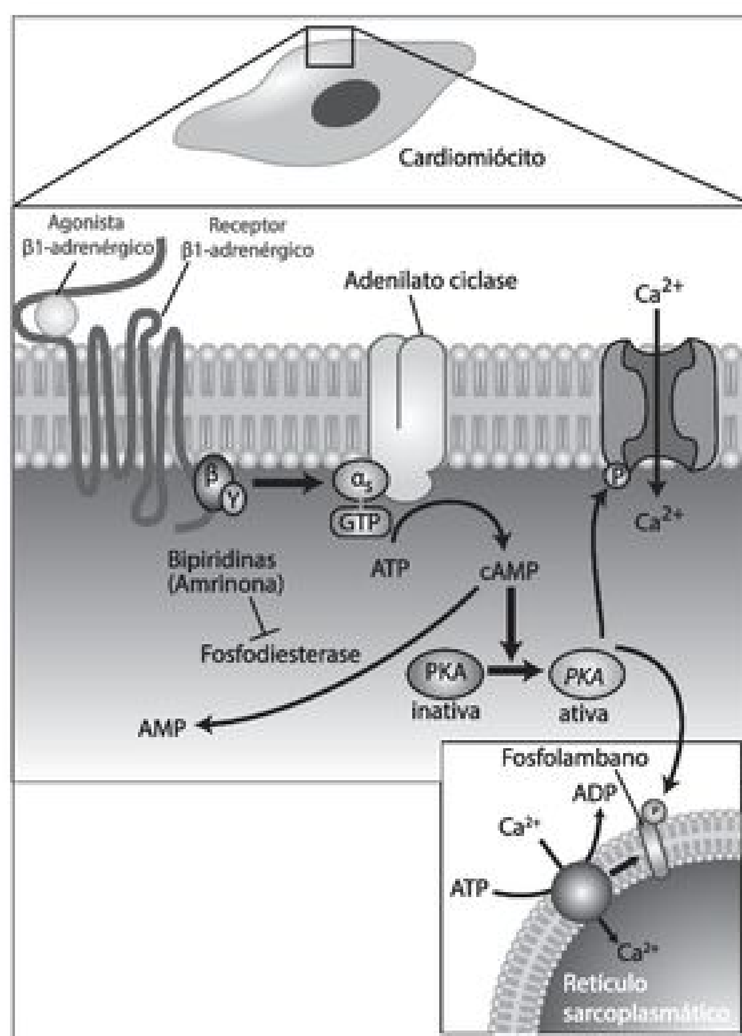


Figura 8. Mecanismo de ação das bipiridinas.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 1996.

um bloqueador do receptor de angiotensina II e o sacubitril é um inibidor da neprilisina. Essa droga alia o efeito benéfico dos BRA com os efeitos benéficos da inibição da neprilisina, anulando os possíveis efeitos colaterais. Caso no lugar da valsartana fosse um inibidor da ECA, os efeitos decorrentes do aumento dos níveis de bradicinina seriam muito prejudiciais: tosse, urticária, angiodema e anafilaxia. Isso ocorreu em um ensaio clínico utilizando a droga omapatrilat (inibidor da neprilisina) associada a lisinopril (inibidor da ECA), que teve grandes benefícios cardiovasculares, mas teve aumento dos efeitos adversos decorrentes do acréscimo de bradicinina.

Os fármacos inibidores da endopeptidase neutra ainda precisam de mais estudos para se compreender o real impacto na redução da mortalidade da insuficiência cardíaca. Contudo, os estudos atuais são promissores, principalmente em relação à droga LCZ696, que já foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) e logo deverá estar no Brasil.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonow RO, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
2. Buggey J, Mentz RJ, DeVore AD, Velazquez EJ. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure: mechanistic action and clinical impact. Journal of Cardiac Failure 2015. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.07.008.
3. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
6. Lilly LS, et al. Pathophysiology of heart disease. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

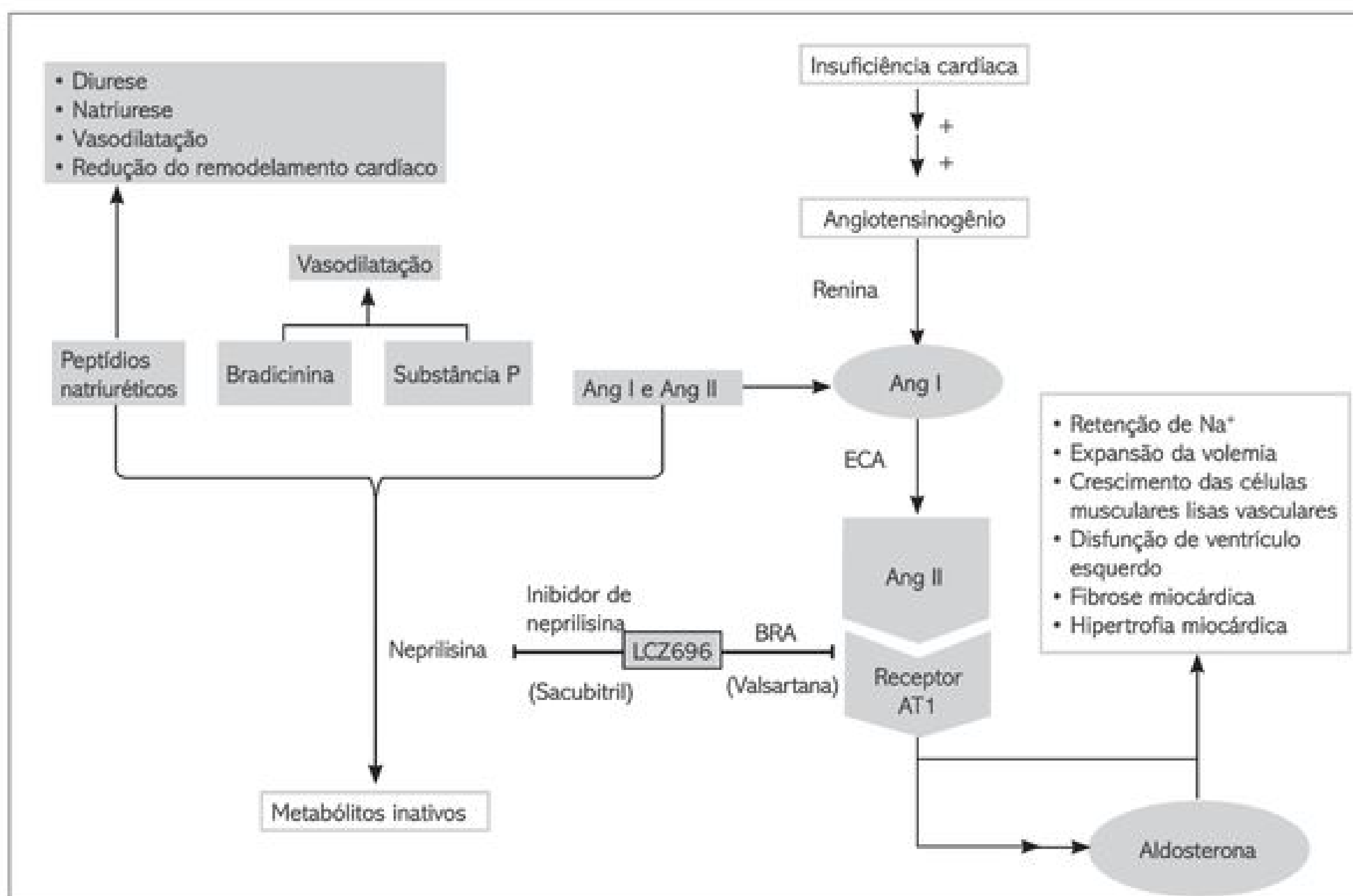


Figura 9. Papel da neprilisina e efeito do LCZ696.
Fonte: adaptada de Buggey et al., 2015.

45

TRATAMENTO DAS ARRITMIAS CARDÍACAS

INTRODUÇÃO

As células cardíacas estão em constante ciclo de despolarização e repolarização para formar potenciais de ação que percorram todo o miocárdio. O formato e a duração do potencial de ação são determinados pela atividade dos canais iônicos de cada tipo celular. A eletrofisiologia cardíaca é complexa, de forma que a abordagem será bastante simples neste capítulo. As arritmias – anormalidades na frequência cardíaca (FC), na regularidade ou na origem do impulso cardíaco, ou uma alteração na sua condução causando uma sequência anormal de ativação miocárdica – variam de assintomáticas a condições graves, potencialmente letais.

O potencial de membrana de repouso das células cardíacas está ao redor de – 80 mV e é estabelecido principalmente pela bomba de sódio/potássio. O potencial de ação inicia-se pela despolarização das células até atingir um limiar que promova abertura de canais para sódio dependentes de voltagem. Pode-se diferenciar de maneira grosseira o potencial de ação do nodo sinoatrial (NSA) e dos cardiomiócitos, conforme mostrado na Figura 1. Na verdade, o potencial de ação varia de acordo com cada tipo celular do coração, tanto em formato como em frequência de disparo. Como o potencial de ação do NSA tem maior frequência, ele é o "maestro" na condução elétrica cardíaca. Há cinco fases típicas na eletrofisiologia cardíaca: 0, 1, 2, 3 e 4. O potencial de ação do NSA apresenta apenas as fases 0, 3 e 4, enquanto o cardiomiócito apresenta todas. A fase 0 é caracterizada pelo influxo de cálcio e de sódio (cardiomiócitos apresentam influxo tanto de sódio como de cálcio – fase 0 rápida); a fase 1 é caracterizada por rápida repolarização por inativação das correntes de sódio e cálcio e ativação de canais para potássio; a fase 2, do platô, é caracterizada por entrada contínua de cálcio ou sódio; a fase 3 é caracterizada pela repolarização com inativação do influxo de cálcio e efluxo de potássio; a fase 4 no músculo cardíaco é caracterizada pela estabilização do potencial de ação ao seu valor de repouso, mas no NSA, no nodo atrioventricular (NAV) e nas fibras de Purkinje, que apresentam atividade marca-passo, há despolarização contínua conforme o tempo até atingir o limiar.

O NSA é encontrado no átrio direito (AD), é o local primário de origem do sinal elétrico e apresenta a maior frequência de disparo, ao redor de 60 disparos por minuto no repouso. O NAV está localizado logo acima do anel atrioventricular direito e é o segundo local de origem do sinal elétrico, com frequências de disparo ao redor de 40 por minuto. As

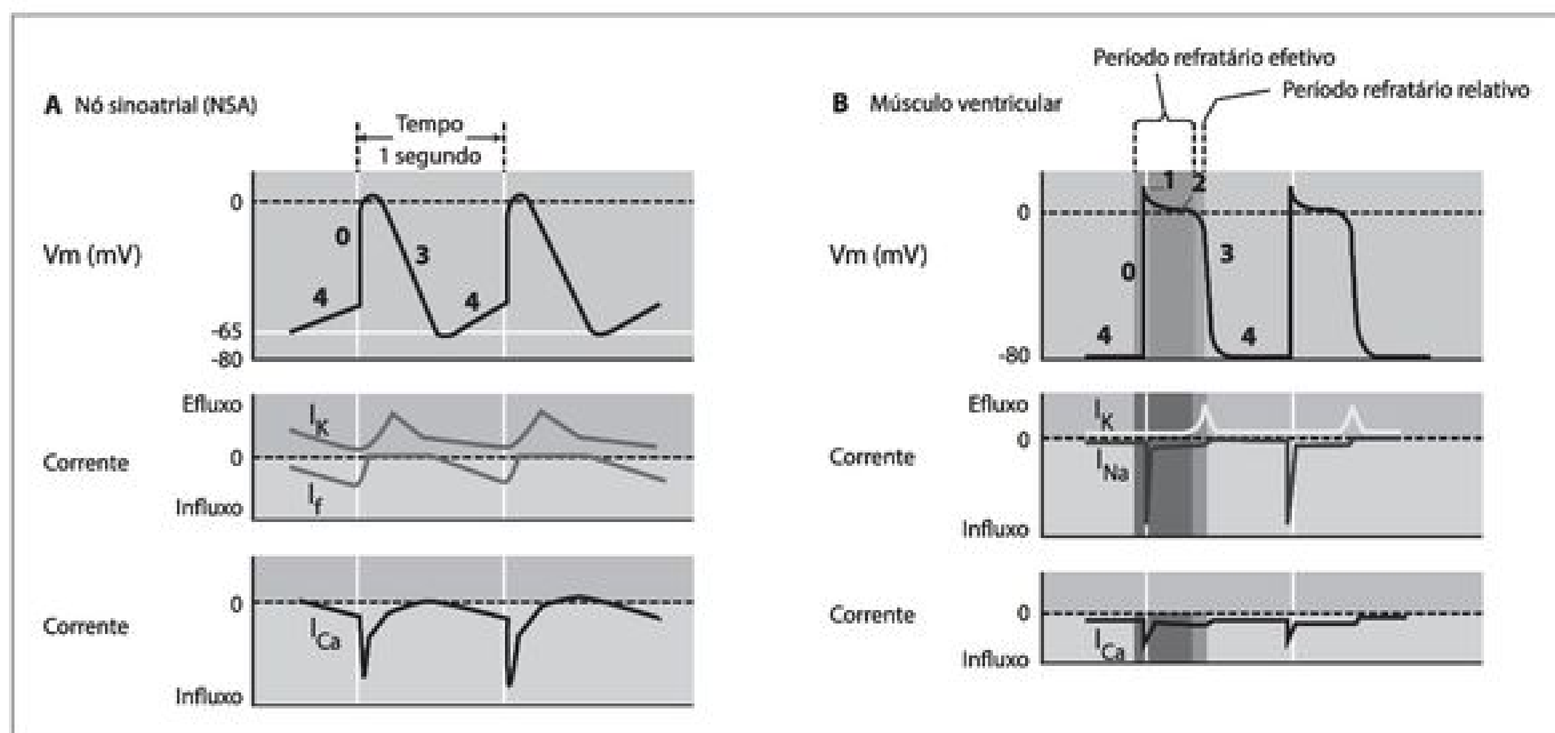


Figura 1. Eletrofisiologia cardíaca.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

fibras de His-Purkinje originam-se do NAV, depois separam-se formando ramos para a esquerda e para a direita e apresentam atividade marca-passo, mas com frequência de disparo ao redor de 20 ou menos por minuto. A propagação do potencial de ação inicia-se normalmente no NSA em direção ao NAV com despolarização atrial no sentido da direita para a esquerda. Posteriormente, o septo despolariza-se da esquerda para a direita e, então, a região anterior do septo se despolariza até o ápice cardíaco. A despolarização prossegue do endocárdio ao epicárdio e do ápice à base, até a despolarização ventricular total.

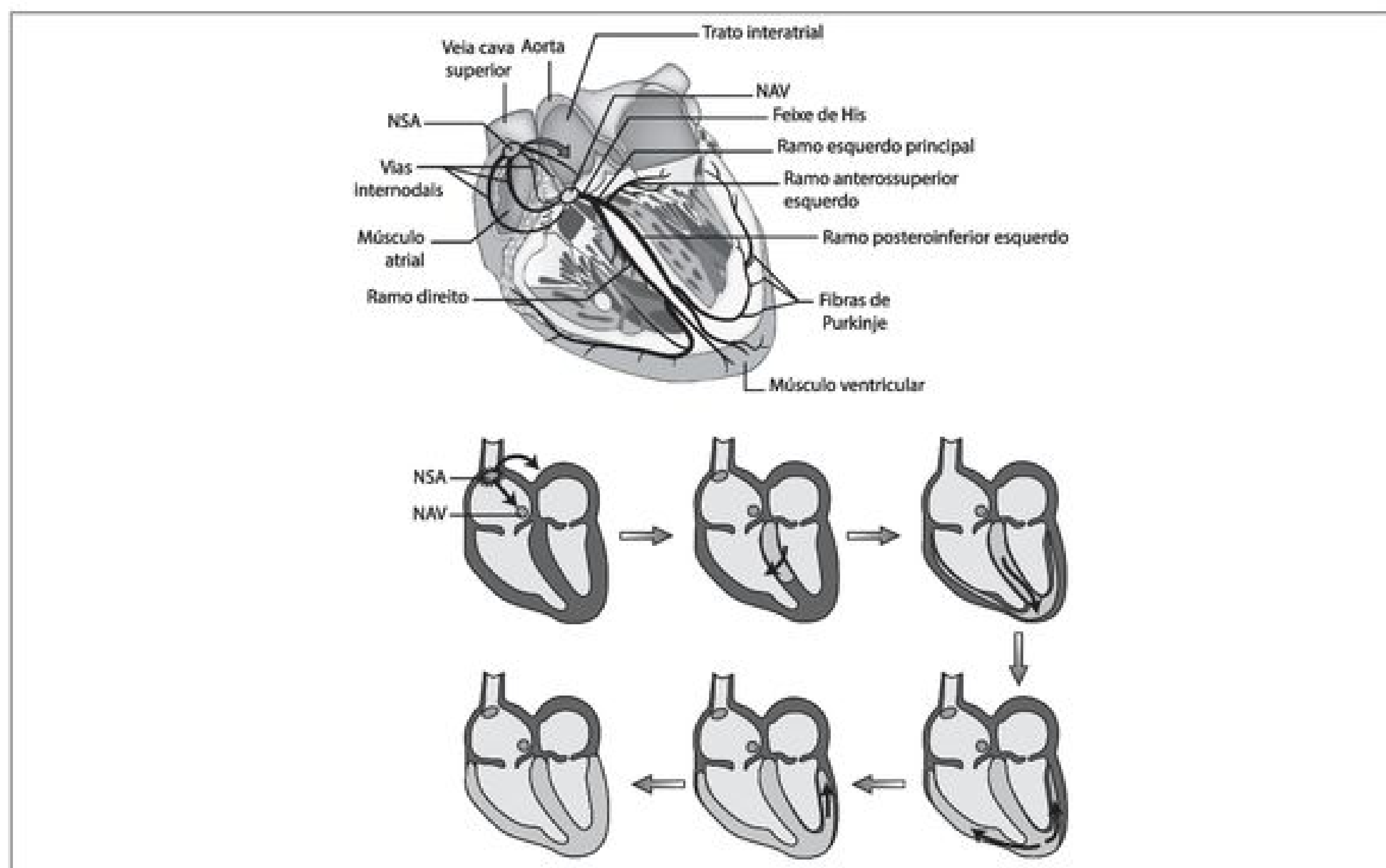


Figura 2. Anatomia das fibras de condução elétrica no coração e padrão de condução elétrica normal.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

O eletrocardiograma (ECG) é a somação temporal e espacial dos potenciais de ação dos vários tipos celulares cardíacos. Alguns padrões normais devem ser mencionados: o ritmo é sinusal coordenado pelo NSA; não é possível identificar no ECG a atividade elétrica do NSA, do NAV e dos feixes de His-Purkinje. A onda P representa a despolarização do músculo atrial; o complexo QRS representa a despolarização do músculo ventricular; e a onda T representa a repolarização ventricular. Eventualmente, a onda U, que representa a repolarização do músculo papilar, pode ser vista. A análise do ECG deve ser feita em várias derivações.

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS

As alterações eletrocardiográficas são várias, e muitas delas são bastante complexas. Aqui, serão apresentadas apenas as mais conhecidas. É necessário saber qual a alteração eletrocardiográfica do paciente para definir a terapêutica ideal, pois drogas antiarrítmicas podem piorar o quadro de arritmia ou até mesmo desenvolver uma arritmia.

Taquicardia sinusal

A taquicardia sinusal pode ocorrer de três formas: fisiológica, farmacológica ou patológica. A fisiológica acontece na infância, na atividade física, na ansiedade e durante as emoções, como também na inspiração (contração do diafragma promove aumento do retorno venoso que aumenta a FC). A farmacológica ocorre com uso de atropina, adrenalina e agonistas beta-adrenérgicos, assim como com café, álcool e fumo. A patológica ocorre com choque hipovolêmico, infecções, anemias, hipertireoidismo e insuficiência cardíaca.

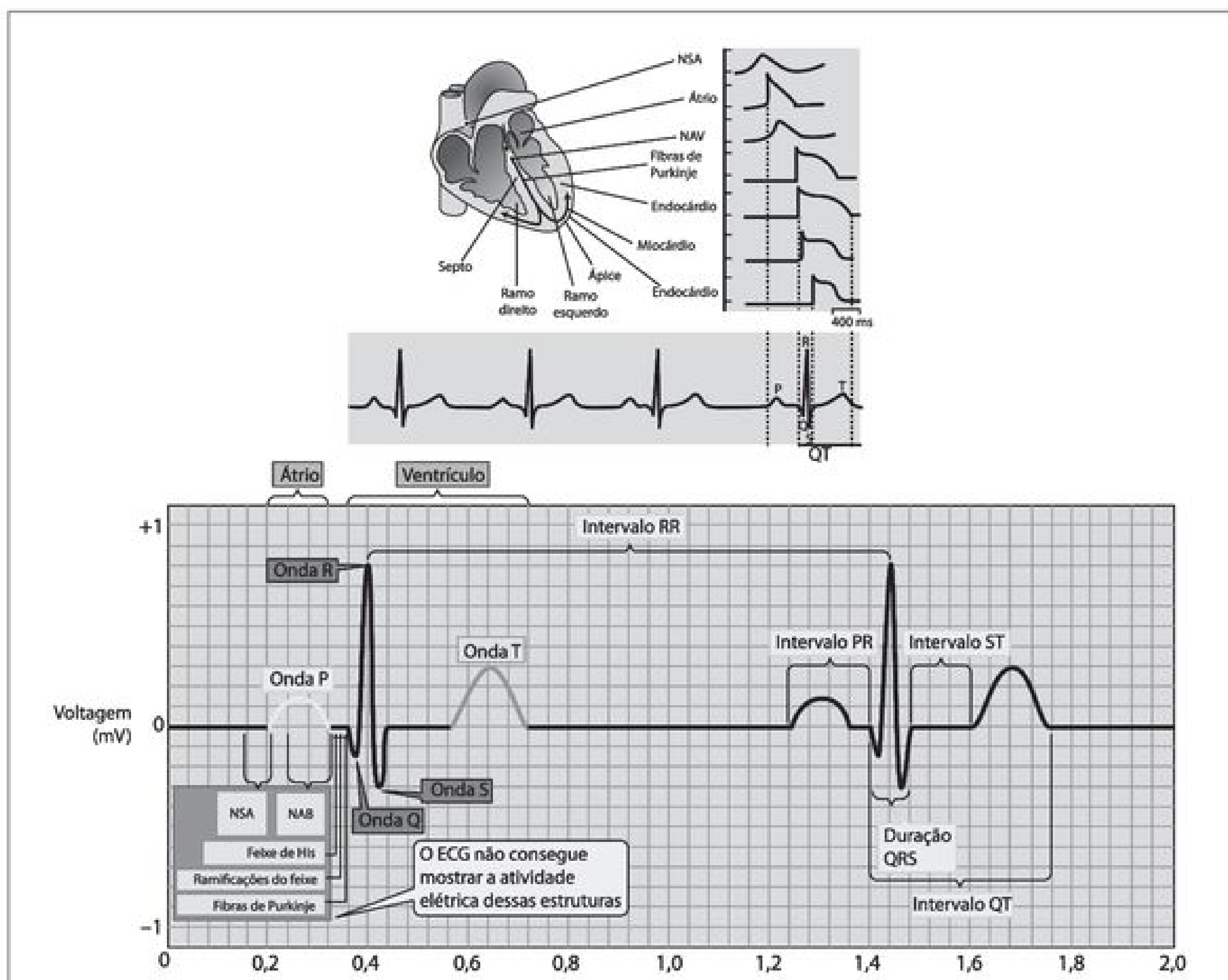


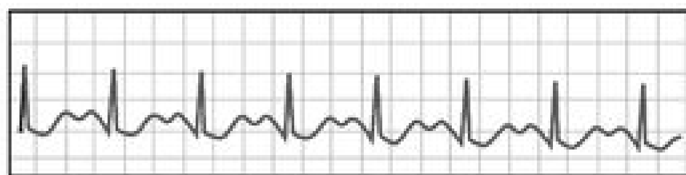
Figura 3. Eletrocardiograma normal.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

Tabela 1. Classificação das arritmias cardíacas

Supraventriculares
Atriais
Fibrilação atrial
Flutter atrial
Taquicardia atrial
Foco ectópico, reentrada intra-atrial ou sinoatrial
Extrassístoles atriais
Junção AV
Ventricular
Taquicardia ventricular (sustentada, não sustentada)
Fibrilação ventricular
Extrassístole ventricular

Fonte: uptodate.com.

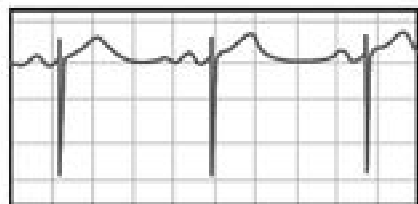
O diagnóstico é clínico e baseia-se na história e no exame físico (taquicardia). Ao ECG, observam-se FC > 100 bpm e ritmo sinusal regular.



Bradicardia sinusal

A bradicardia sinusal pode ocorrer de três formas: fisiológica, farmacológica e patológica. A fisiológica está presente em atletas e durante o sono. A farmacológica ocorre por uso de digitálicos, morfina e beta-bloqueadores. A patológica ocorre por estimulação vagal pelo vômito, hipotireoidismo, hipotermia e fase aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM).

O diagnóstico é clínico, geralmente assintomático, podendo haver tonturas e síncope, com bradicardia ao exame físico. Ao ECG, FC abaixo de 50 bpm, ritmo sinusal regular.

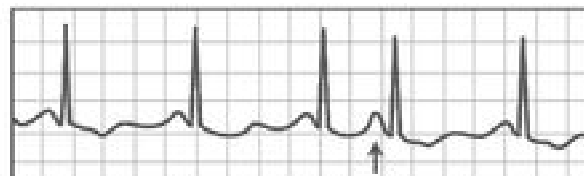


Arritmia sinusal

A arritmia sinusal corresponde à variação entre dois batimentos acima de 0,12 segundos (120 milissegundos). Geralmente, ela tem relação com a respiração: arritmia sinusal respiratória (na inspiração) – comum nas crianças, não requer tratamento, assintomática, variação da FC com a respiração (acelera na inspiração e diminui na expiração), na apneia a FC fica regular e não é patológica.

Extrassístoles

Extrassístoles são batimentos precoces que originam-se fora do marca-passo sinusal. Podem ser assintomáticos ou o paciente pode relatar palpitações, "falhas", "soco no peito", etc. No exame físico, pode-se encontrar sístole prematura geralmente sem onda de pulso. A origem das extrassístoles só pode ser identificada pelo ECG, que apresenta ritmo irregular, onda P' de morfologia diferente da onda P sinusal ocorrendo antes do batimento sinusal esperado. O complexo QRS, geralmente, é normal.

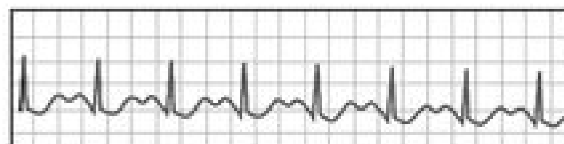


Extrassístole atrial

A extrassístole atrial é a mais comum em pessoas sem alterações patológicas. É desencadeada por tensão emocional, café, fumo e álcool. Eventualmente, pode iniciar *flutter* atrial, fibrilação atrial e taquicardia paroxística supraventricular. O tratamento é baseado na retirada de café, tabagismo e etanol. Fármacos são indicados quando o desconforto for intenso ou desencadear arritmias mais sérias – beta-bloqueadores em doses baixas.

Extrassístole juncional ou nodal

No ECG, há ritmo irregular e a onda P pode ocorrer antes, durante ou após o QRS, dependendo do local de origem da extrassístole no NAV. A onda P pode estar ausente. O complexo QRS, geralmente, é normal. É bem menos comum que a extrassístole atrial e também é desencadeada por tensão emocional, café, fumo e álcool. Eventualmente, pode iniciar *flutter* atrial, fibrilação atrial e taquicardia paroxística supraventricular. O tratamento é o mesmo das extrassístoles atriais.

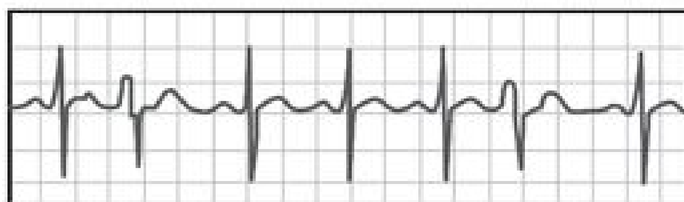


Extrassístole ventricular

A extrassístole ventricular é um batimento precoce que se origina nos ventrículos. É comum em pessoas sem qualquer alteração e não tem prognóstico ruim. Quando ocorre como manifestação de uma cardiopatia, pode aumentar o risco de morte súbita. Nas síndromes coronarianas agudas (SCA), pode levar à fibrilação ventricular. Quando associada a medicamentos (p.ex., intoxicação digitálica), pode levar a um ritmo letal. O diagnóstico eletrocardiográfico é feito pelo ritmo irregular, onda P sinusal geralmente oculta pelo QRS, ST ou onda T da extrassístole, complexo QRS precoce, alargado (com mais de 0,12 segundos), morfologia bizarra e segmento ST e onda T comumente com polaridade oposta ao QRS.

Em pessoas normais, muitas vezes, não é necessário tratamento, a não ser quando houver sintomas, utilizando-se beta-bloqueadores. Nas SCA, lidocaína EV (1 a 4 mg/min). Na intoxicação digitálica (padrão bigeminado), a monitoração é essencial, utilizando-se lidocaína e difenil-hidantoína EV (100 mg a cada 5 minutos até a supressão da arritmia). Nas miocardiopatias, tratar as arritmias sintomáticas, utilizar amiodarona.

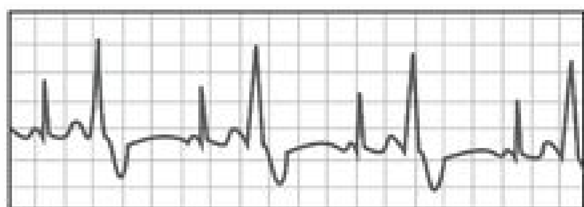
Monomórfica



Polimórfica

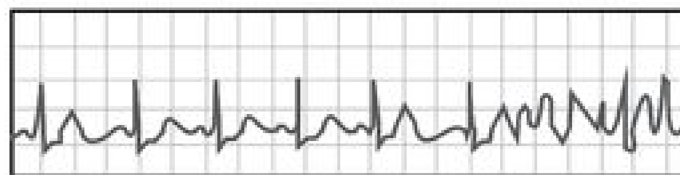


Bigeminada



Precoce (R em T) iniciando taquicardia ventricular

Taquicardia sinusal com EV precoces (R em T); a terceira EV inicia a taquicardia ventricular. Observe que a morfologia do QRS das EV é a mesma da TV e diferente da FV.



Taquicardia supraventricular

A taquicardia supraventricular inclui a taquicardia atrial e a taquicardia juncional paroxística. O mecanismo é a reentrada nodal iniciada por uma extrassístole atrial/juncional com condução AV prolongada representada no ECG por um PR longo. Ocorre em pessoas normais e em diversas cardiopatias. É frequente na síndrome de Wolff-Parkinson-White – vias anômalas de condução AV (feixes de Kent) levam a contração ectópica, PR curto e onda delta.



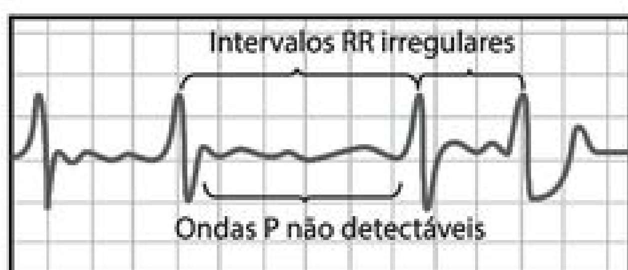
Os pacientes podem ser assintomáticos no intervalo das crises, sendo elas abruptas e de duração variável. Ao exame físico, a FC é alta, acima de 160 bpm. Repercussões dependem da FC e do miocárdio (isquemia e infarto). No ECG, encontram-se FC entre 160 e 240 bpm, ritmo regular, QRS geralmente normal, onda P na taquicardia atrial com morfologia diferente da P sinusal e onda P ausente na taquicardia juncional. A taquicardia atrial é iniciada por extrassístole atrial.



Fibrilação atrial

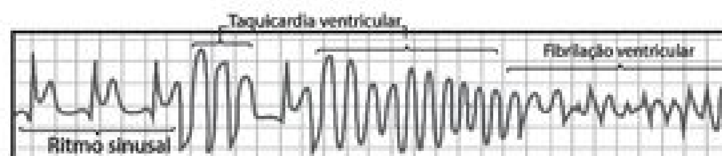
A fibrilação atrial é a arritmia clinicamente significativa mais comum – prevalência em 0,4% da população geral, aumentando com a idade. Sua etiologia está relacionada à valvopatia mitral e à cardiopatia isquêmica, mas pode ocorrer em pessoas sem qualquer patologia. Geralmente, não requer tratamento (átrio contribui com 20% do débito cardíaco [DC] apenas), pois é assintomática. Os átrios despolarizam-se de 400 a 700 vezes por minuto, tendo como consequências perda da contração atrial (redução do DC em 20%), formação de trombos atriais (embolias sistêmicas e pulmonares – tratamento com anticoagulantes). Há ausência de onda P, espaços RR variáveis e complexos QRS normais no ECG.

O diagnóstico clínico é feito por complicação (descompensação de ICC, embolias), palpitações, ou achado eletrocardiográfico ou do exame físico – ritmo cardíaco irregular, FC variável e déficit de pulso.



Fibrilação ventricular

A fibrilação ventricular é a arritmia mais grave. A atividade contrátil cessa, e o coração apenas tremula. O débito cardíaco é nulo, não há pulsação nem batimento cardíaco – parada cardíaca. No ECG, há ritmo irregular, sem ondas P, QRS ou T. O tratamento é com a desfibrilação elétrica.



MECANISMOS DE ARRITMIA

Há vários mecanismos de arritmogênese. Os principais são defeitos do período refratário do potencial, levando a um potencial de ação precoce ou atrasado; mecanismo de reentrada, em que um impulso reexcita regiões do miocárdio depois de passado o período refratário, havendo, portanto, circulação contínua do potencial de ação.

Uma alteração anatômica, seja congênita ou adquirida (p.ex., fibrose pós-infarto), pode levar a um bloqueio cardíaco, situação em que o ventrículo está separado eletrofisiologicamente do átrio, seja parcial ou totalmente. Nesse caso, a frequência ventricular é comandada pela fibra ou nodo que apresenta a maior frequência de disparo de potencial de ação. Por fim, uma via acessória de fibras condutoras pode levar a arritmias, como no caso da síndrome de Wolff-Parkinson-White.

MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

As drogas antiarrítmicas foram tradicionalmente organizadas em quatro classes baseadas em seu mecanismo de ação. A classe I é composta pelos bloqueadores de canais para sódio; a classe II por beta-bloqueadores;

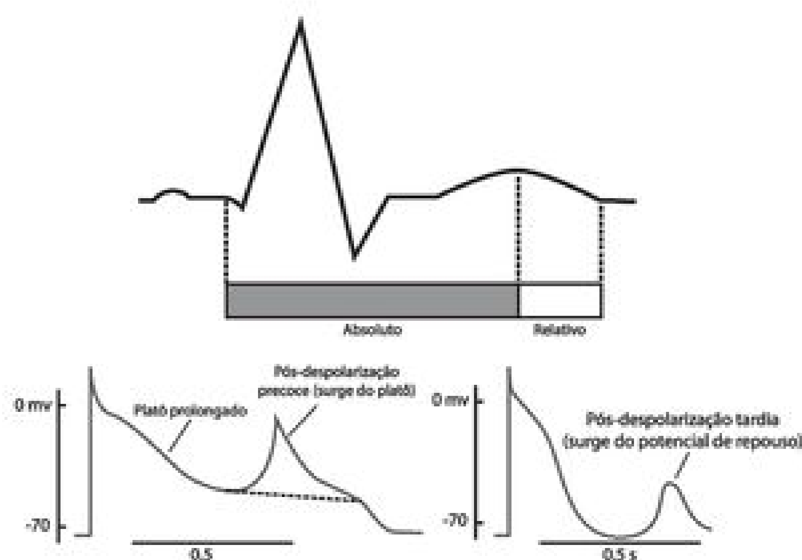


Figura 4. Período refratário.
Fonte: Katzung et al., 2012.

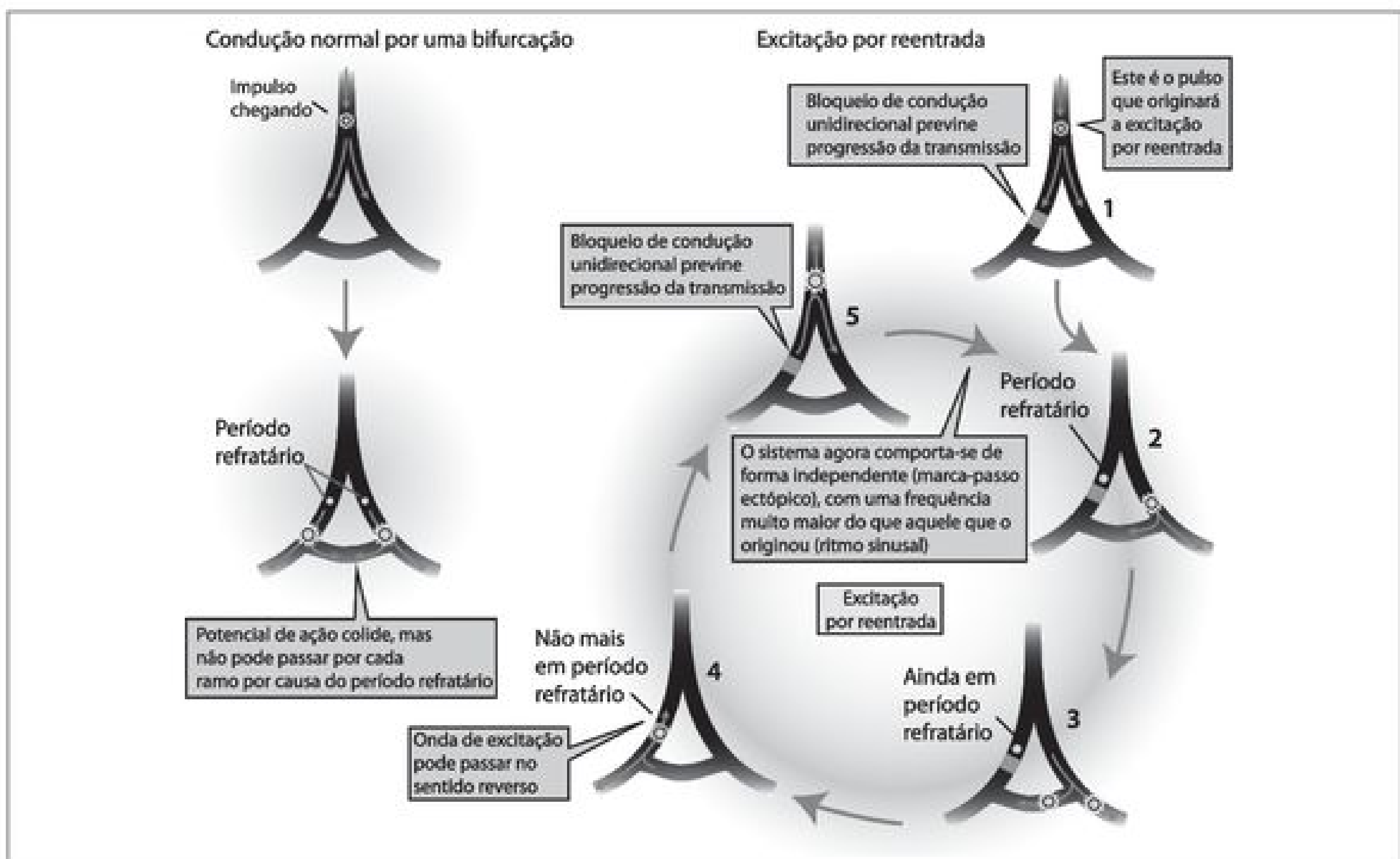


Figura 5. Mecanismo de arritmias – excitação por reentrada.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

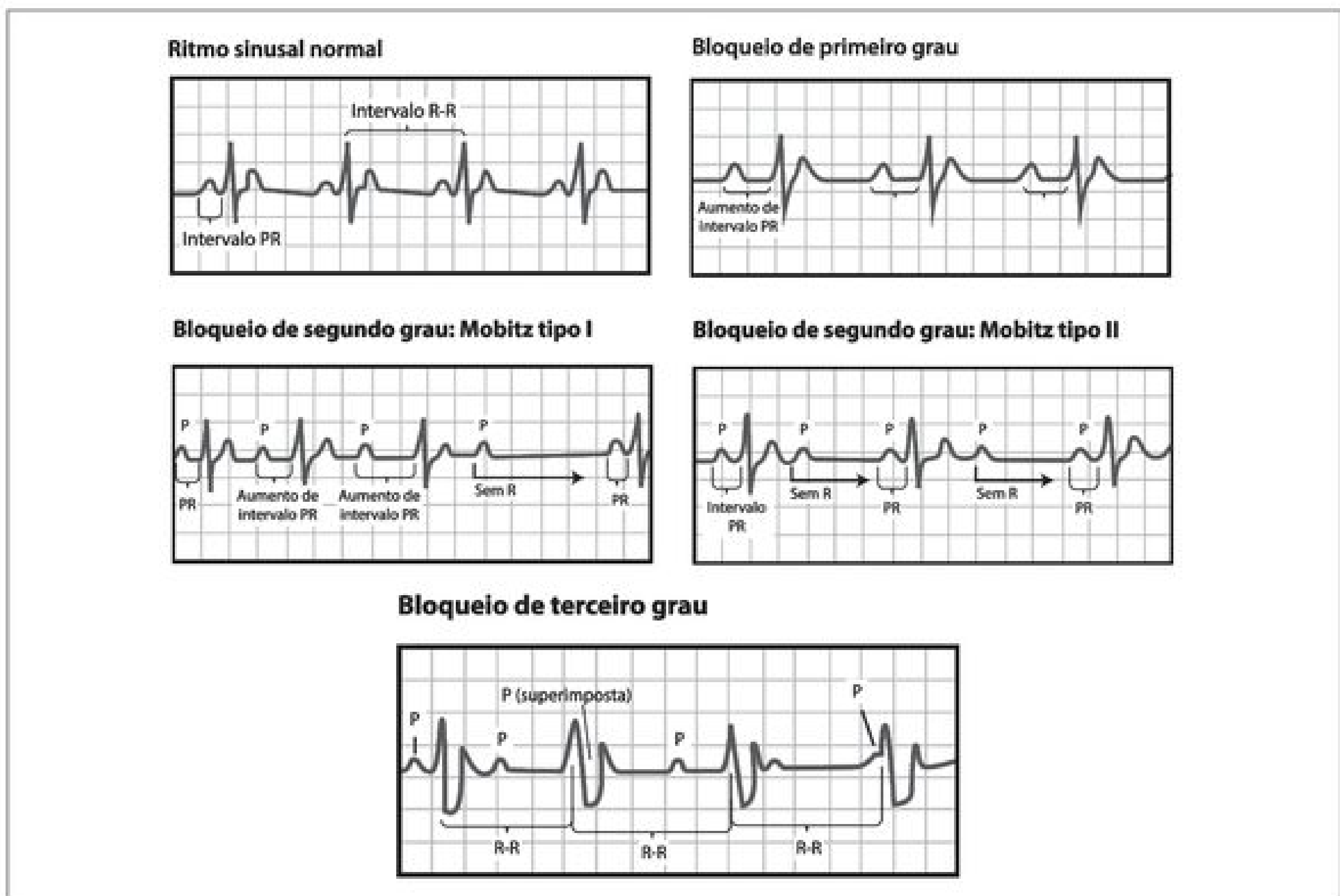


Figura 6. Bloqueios atrioventriculares.
Fonte: Boron e Boulpaep, 2012.

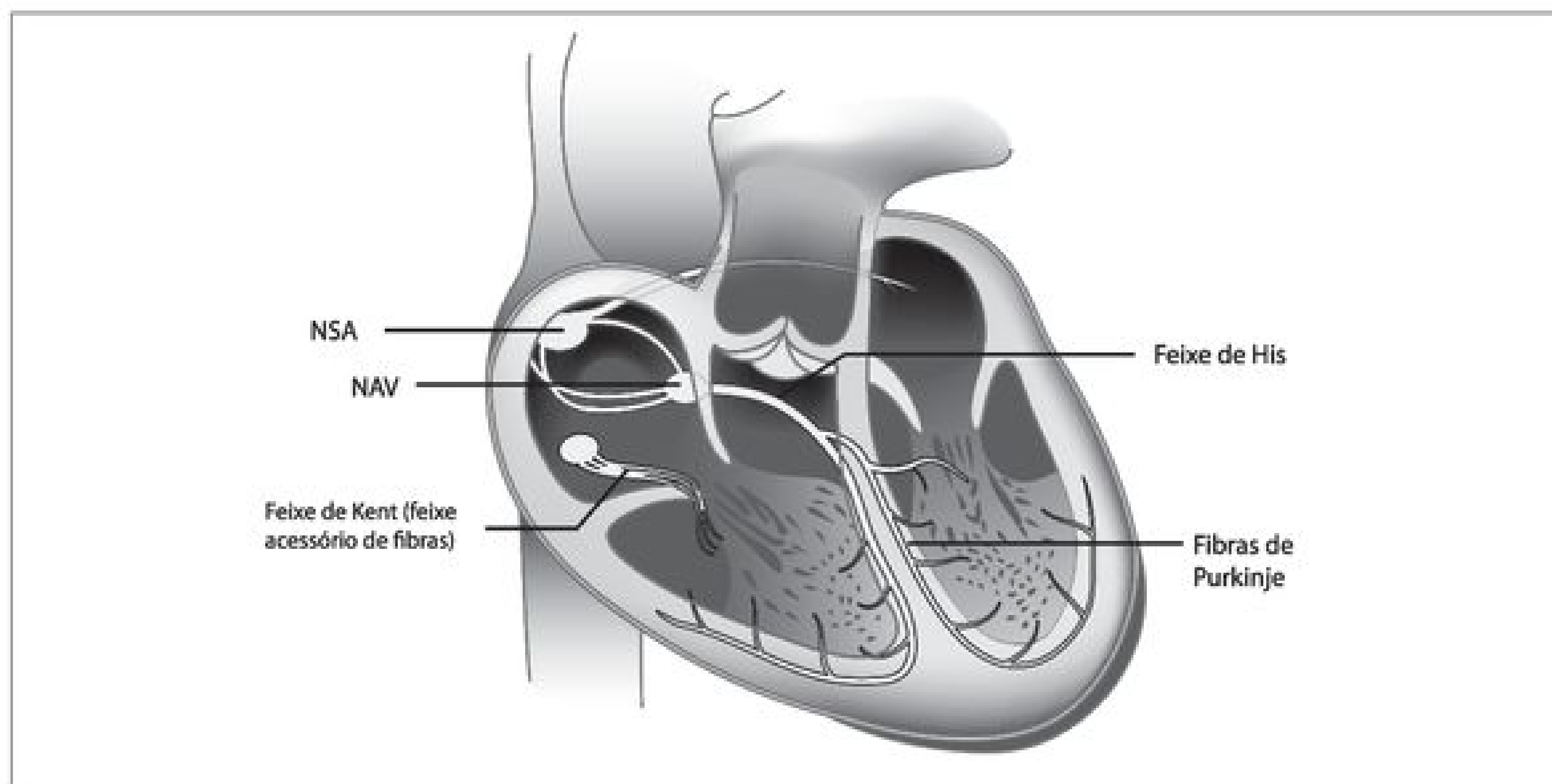


Figura 7. Mecanismo de arritmias – feixes anômalos.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

a classe III por bloqueadores de canais para potássio; e a classe IV por bloqueadores de canais para cálcio. É importante ressaltar dois pontos: a especificidade dessas drogas é relativa – em doses elevadas bloqueiam mais do que apenas os canais classicamente descritos; e há várias drogas que são deixadas à parte dessa classificação, mas são também antiarrítmicas – aqui tratadas como "outras drogas".

Classe I

A classe I, composta pelos fármacos bloqueadores de canais para sódio voltagem-dependentes, é subdividida em três: Ia, Ib e Ic. O mecanismo geral é bloquear os canais para sódio e inibir a propagação do potencial de ação. Como o bloqueio é feito mediante o uso, ocorre bloqueio das regiões que se excitam em alta frequência – ligação mais fácil a canais em estado refratário ou aberto (quanto mais ativados, maior o bloqueio). Ou seja, diminuem o automatismo cardíaco, agindo principalmente na fase 0. Outros efeitos são: aumentar o limiar do potencial de ação e hiperpolarizar as células, deixando a fase 4 mais prolongada.

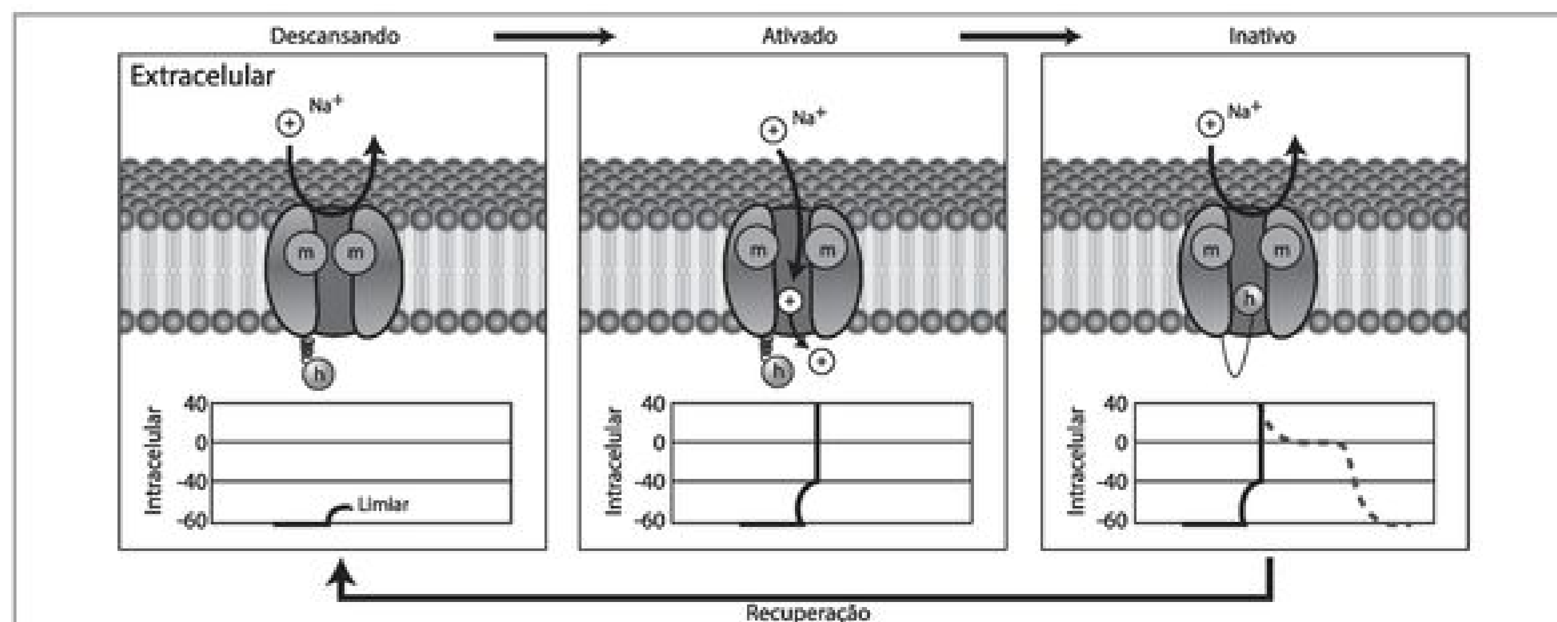


Figura 8. Canal para Na^+ voltagem-dependente.
Fonte: Katzung et al., 2012.

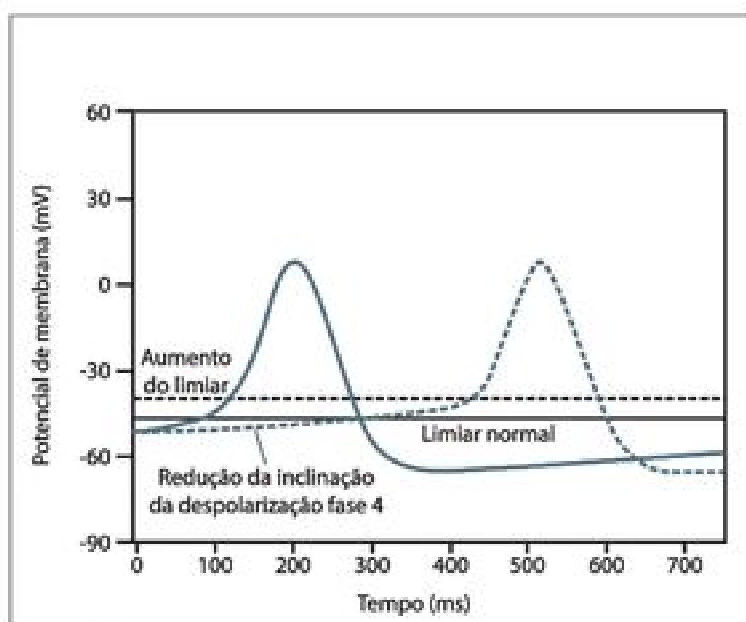


Figura 9. Efeito dos antiarrítmicos classe I no potencial de ação do NSA.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

A classe Ia aumenta o período refratário com efeito moderado sobre os canais para sódio (dissociação moderada, de 1 a 10 segundos). Reduzem a velocidade máxima de subida na fase 0. Também bloqueiam canais para potássio, aumentando o tempo de repolarização e, assim, o período refratário. A quinidina é a droga protótipo dessa classe, mas tem vários efeitos colaterais: náuseas, febre, síncope, arritmia ventricular do tipo *torsades de pointes*. A procainamida é similar à quinidina e é utilizada na profilaxia de taquicardia ventricular. A disopiramida também é similar à quinidina, mas apresenta menos efeitos colaterais. O efeito observado no ECG é o prolongamento do segmento QT. Outros efeitos colaterais são similares aos da atropina (visão embaçada, xerostomia, constipação e retenção urinária).

A classe Ib inclui lidocaína, mexiletina e fenitoína. Essas drogas são de rápida dissociação, menor do que 1 segundo. O efeito é a diminuição do período refratário. O uso principal é tratar e prevenir arritmia ventricular consequente do IAM. Os efeitos adversos são: sonolência, desorientação e convulsão. Não há estudos que comprovem melhora da sobrevida pós-infarto utilizando essas drogas.

A classe Ic inclui flecainida, encainida e propafenona. Praticamente, não apresenta efeito sobre o período refratário, mas são úteis em suprimir contrações ventriculares precoces, prevenir fibrilação atrial e taquicardia supraventricular. São de lenta dissociação (maior do que 10 segundos). Seu uso é restrito ao hospital por causar arritmias: disfunção do NSA, com redução importante da velocidade de condução ou até mesmo bloqueio de condução.

Classe II

A classe II, composta pelos fármacos beta-bloqueadores, tem como exemplos o propranolol, o atenolol e o metoprolol. É utilizada na arritmia ventricular pós-IAM, para reduzir a atividade simpática que se encontra aumentada, controlando a arritmia. Impedem crises recorrentes de taquicardia supraventricular e previnem crises paroxísticas de fibrilação atrial decorrente de ativação simpática. Os efeitos adversos são: inotropismo negativo, bradicardia e fadiga e piora do broncoespasmo em asmáticos.

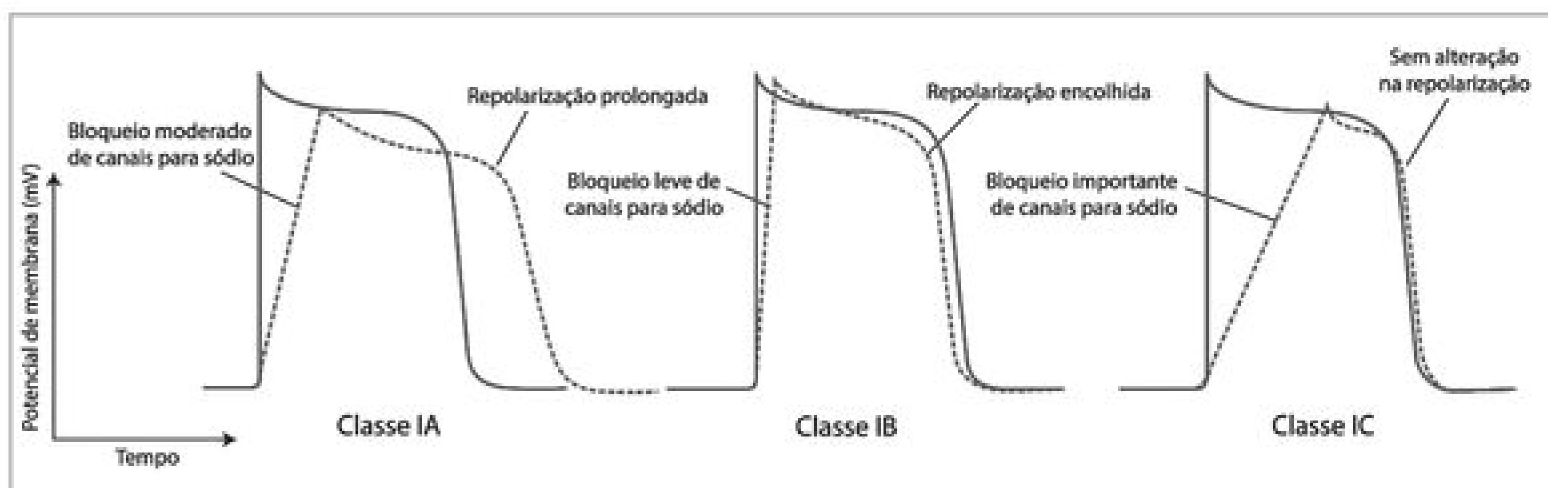


Figura 10. Efeito das drogas antiarrítmicas classe I no potencial de ação ventricular.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Classe III

A classe III é composta pelas drogas bloqueadoras de canais para potássio, com destaque para a amiodarona e o sotalol. O mecanismo de ação da amiodarona é o bloqueio de canais para potássio retificador e do sotalol, bloqueio também de receptores beta-adrenérgicos. Usados para prolongar o potencial de ação cardíaco, interrompendo a reentrada e a atividade ectópica presente, por exemplo, na síndrome de Wolff-Parkinson-White e nas taquiarritmias ventriculares e supraventriculares. Os efeitos colaterais da amiodarona são: erupções cutâneas fotossensíveis, coloração cinza-azulada da pele, anormalidade tireoidiana e hepatite. O principal efeito colateral do sotalol é a arritmia do tipo *torsade de pointes*.

Classe IV

A classe IV é composta pelos bloqueadores de canais para cálcio, com destaque ao verapamil e ao diltiazem, que já foram abordados no Capítulo 39 – "Tratamento da hipertensão arterial". A ação se dá preferencialmente em canais para cálcio sensíveis à voltagem do tipo L. São utilizados para reduzir a condução do NSA e NAV, ou seja, extinguir taquicardias supraventriculares (reduzem a FC). Além disso, a queda de cálcio reduz a pós-despolarização, suprimindo extrassístoles. Deve-se ter cautela ao utilizar essas drogas em conjunto com digoxina, pois deslocam a digoxina do sítio de ligação tecidual e reduzem a eliminação renal. Podem provocar arritmias ventriculares.

Outras drogas

A classificação anterior desconsidera diversas drogas utilizadas para tratamento das arritmias.

Adenosina

A adenosina é utilizada para terminar arritmia supraventricular por reentrada. O mecanismo de ação parece envolver proteína G acoplada a receptores de adenosina, o que resulta na ativação de canais para potássio sensíveis a ACh no átrio, no NSA e no NAV.

Atropina

A atropina, antagonista muscarínico, é efetiva em bradicardia sinusal – reduz tônus vagal sobre o NSA.

Digitálicos

Os digitálicos, além do efeito direto na contratilidade cardíaca, reforçam a ação vagal cardíaca. Agem sobre a fase 4, aumentando o automatismo cardíaco.

Adrenérgicos

Na situação de bloqueio atrioventricular, adrenérgicos são úteis, pois estimulam a contração ventricular que está dissociada da atrial. Nesse caso, antiadrenérgicos e drogas dos grupos I, II, III e IV são deletérios.

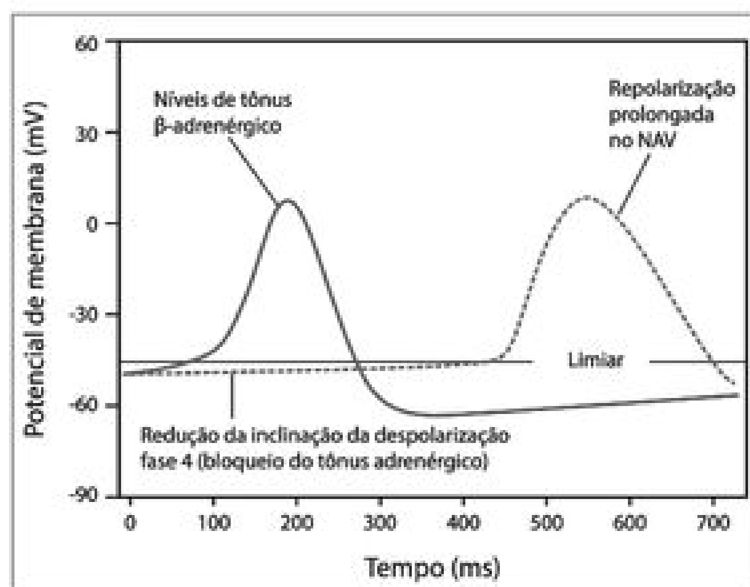


Figura 11. Efeito de drogas antiarrítmicas classe II no potencial de ação de células marca-passo.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

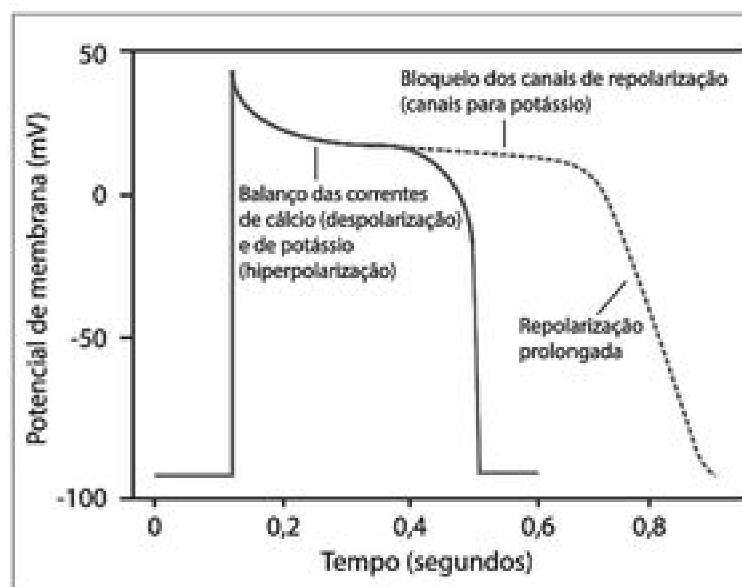


Figura 12. Efeito de drogas antiarrítmicas classe III no potencial de ação ventricular.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

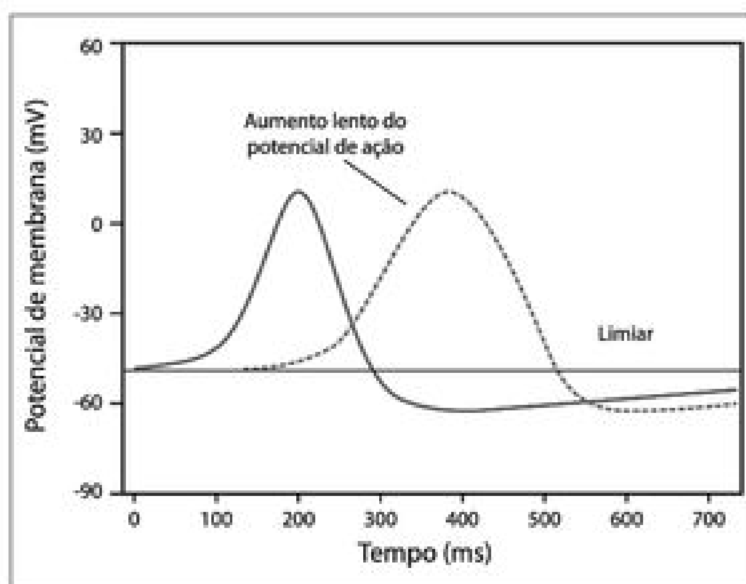


Figura 13. **Efeito de drogas antiarrítmicas classe IV no potencial de ação de células marca-passo.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

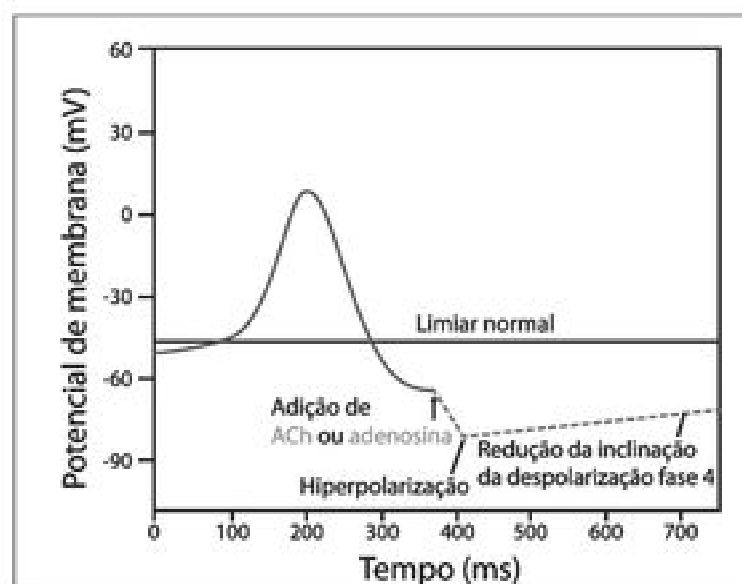


Figura 14. **Efeito da adenosina e da acetilcolina sobre o potencial de ação do NSA.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (eds.). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011.
2. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
3. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
6. Lilly LS, et al. Pathophysiology of heart disease. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

46

ANTICOAGULANTES, ANTIPLAQUETÁRIOS E TROMBOLÍTICOS

INTRODUÇÃO

O processo de coagulação divide-se em duas etapas: agregação plaquetária e formação de trombo. Esse processo é fundamental para a vida, pois impede hemorragias graves ou maior repercussão de lesões pequenas. No entanto, a formação de trombos em certos locais é extremamente prejudicial, como nas artérias coronárias. Dessa forma, é necessário realizar uma intervenção para evitar a formação do trombo ou dissolvê-lo, sem que haja isquemia ou necrose de áreas importantes.

Quando acontece uma lesão vascular, ocorre uma vasoconstrição local reflexa mediada por liberação de endotelina. A matriz subendotelial exposta promove adesão e ativação plaquetária, com liberação de grânulos contendo adenosina difosfato (ADP) e tromboxano A2 (TXA2), que resulta na alteração da forma e no recrutamento de mais plaquetas, até formar um botão hemostático primário. O fator tecidual presente na matriz subendotelial inicia o sistema de coagulação, sendo que as plaquetas auxiliam esse processo porque dão suporte estrutural e bioquímico. A via resultará na ativação do fator II (trombina) e da polimerização de fibrina com base no fibrinogênio. Posteriormente (na verdade, acontece de forma simultânea), ocorre ativação do sistema de fibrinólise para controle do trombo formado a partir da liberação de t-PA (ativador de plasminogênio tecidual), que formará a plasmina, que dissolve a fibrina.

ANTITROMBÓTICOS

Os antitrombóticos (ou antiplaquetários) agem na primeira etapa da coagulação, impedindo a formação do botão hemostático primário. Há, atualmente, quatro drogas principais que agem nessa etapa. Inicialmente, a formação do agregado plaquetário será revisada com mais detalhes.

Com a lesão vascular, ocorre exposição da matriz subendotelial, deixando o fator de von Willebrand (FvW) livre para se ligar aos receptores GPIb e o colágeno ao receptor GPIa. Isso promove degranulação de vários fatores, como ADP, TXA2 e 5-HT, que irão ativar outras plaquetas resultando na ligação entre elas pelos receptores GPIIb/IIIa por meio de fibrinogênio. É importante ressaltar que a trombina ativa as plaquetas por meio do receptor PAR-1 (*protease-activated receptor-1*), o ADP ativa as plaquetas por meio do receptor purinérgico P2Y1, e os autacoides TXA2 e a prostaciclina I2 (PGI2) modulam também a agregação e ativação plaquetária, sendo que o primeiro estimula e o segundo, derivado do endotélio, inibe.

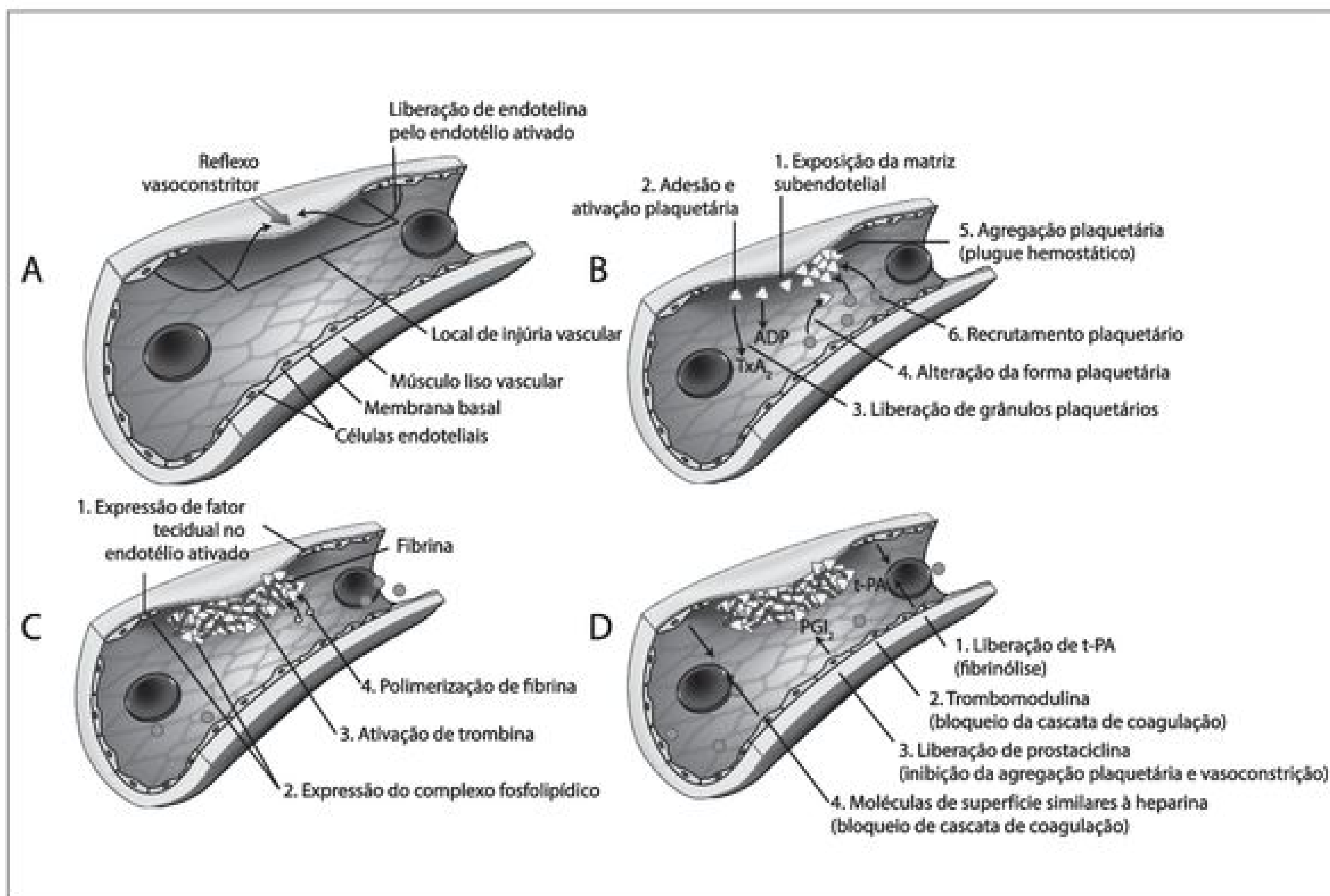


Figura 1. Adesão plaquetária e formação do trombo.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

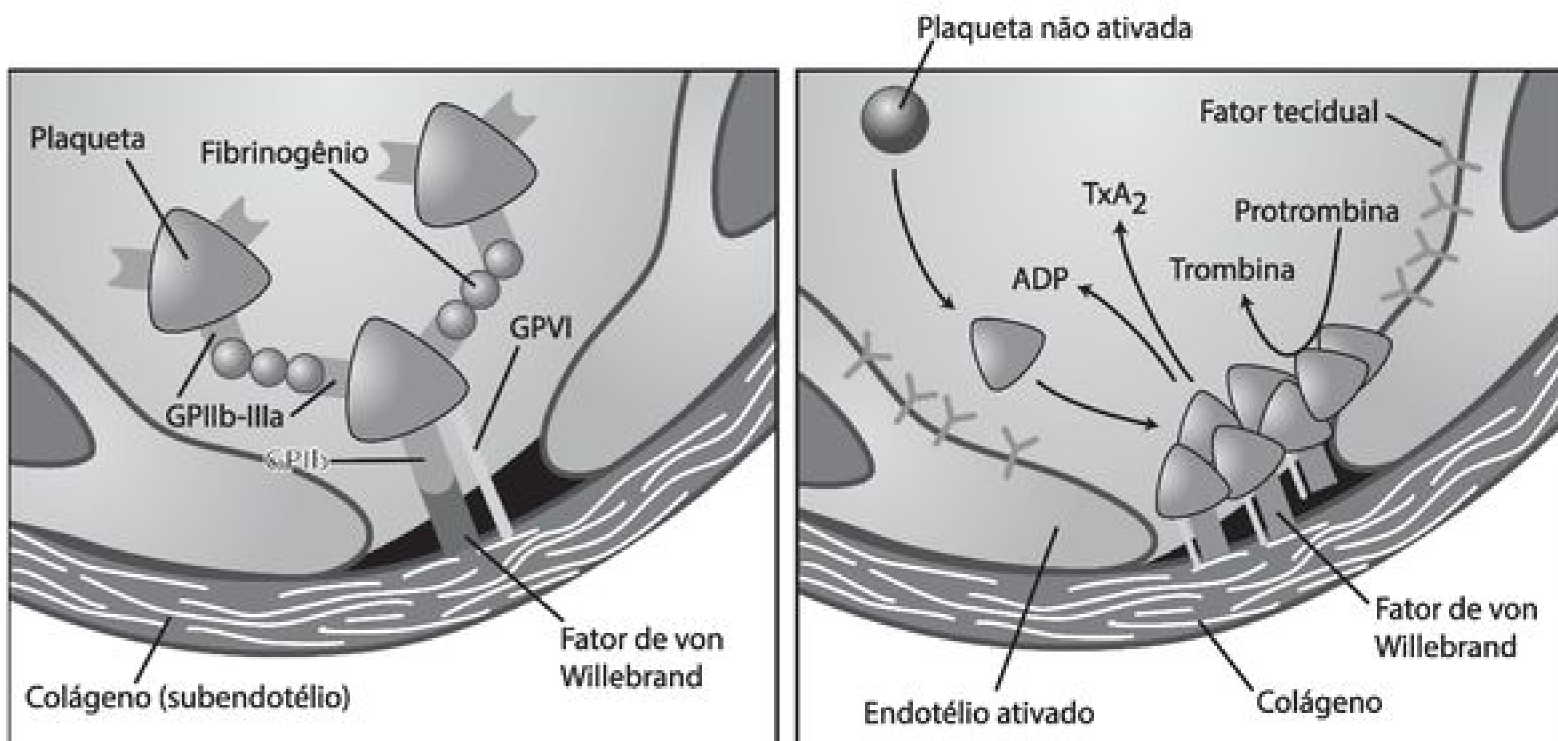


Figura 2. Adesão plaquetária.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Os principais antitrombóticos são ácido acetilsalicilílico (AAS), bloqueadores de receptores purinérgicos P2Y1, antagonistas de receptor de trombina e inibidores de glicoproteína IIb/IIIa.

Além dos mecanismos aqui citados, outra hipótese é o sangramento crônico no trato gastrointestinal, que levaria ao consumo dos fatores trombóticos. Isso talvez explique a menor incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nas mulheres em período pré-menopausa.

AAS

O AAS, um anti-inflamatório, é muito utilizado como agente antiplaquetário e como profilático na

Figura 3. Ativação plaquetária.
Fonte: Goodman et al., 1996.

Figura 4. Local de ação dos agentes antiagregantes plaquetários.
Fonte: Goodman et al., 1996.

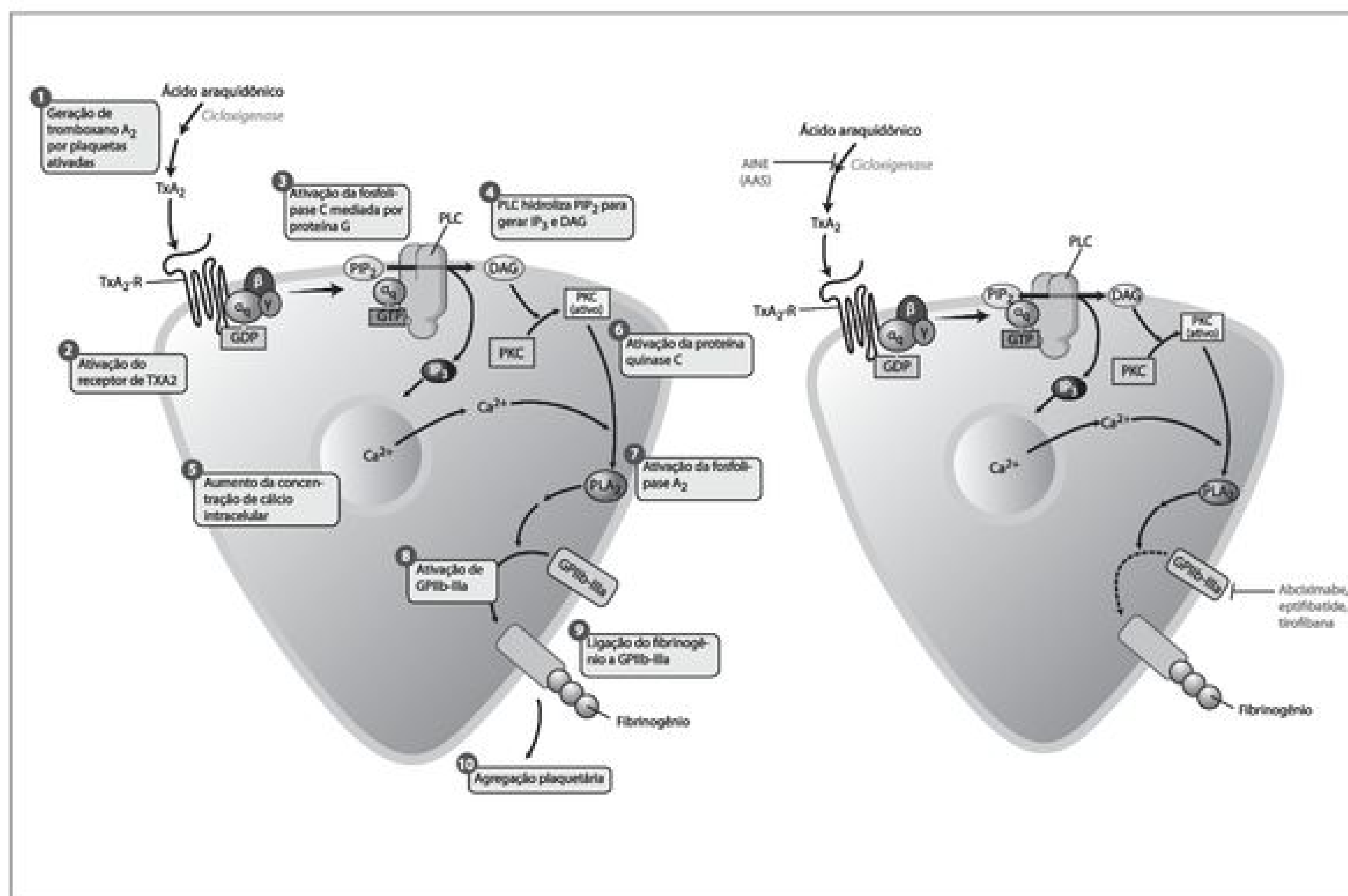


Figura 5. **Papel do tromboxano A_2 na agregação plaquetária – mecanismo de ação do AAS.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

formação de trombos em pacientes de alto risco cardiovascular. Como essa droga inibe a COX, a formação de TXA2 está prejudicada e, assim, seu efeito vasoconstritor e agregador de plaquetas também está prejudicado. A inibição da COX é irreversível e, como as plaquetas são anucleadas, mesmo que o tempo de meia-vida da droga seja de apenas 20 a 30 minutos, o efeito é duradouro, ao redor de 10 dias (tempo para formar novas plaquetas). Isso é importante, porque a COX endotelial, que forma PGI2, também é inibida e, assim, seu papel em inibir a agregação plaquetária está prejudicado; mas como o endotélio consegue produzir COX, o efeito é desprezível em relação à inibição da COX plaquetária.

O TXA2 age em seu receptor, que ativa fosfolipase C e resulta em aumento dos níveis de cálcio, com ativação da fosfolipase A e ativação do receptor GPIIb/IIIa que se ligará a fibrinogênio, agregando plaquetas. O AAS simplesmente bloqueia essa via de agregação.

O AAS apresenta baixa biodisponibilidade via oral (VO), por isso, no episódio isquêmico, devem-se colocar rapidamente os comprimidos na boca e mastigá-los, sem engolir, para que ocorra absorção sublingual. Em relação à profilaxia de trombose, deve-se utilizar a menor dose possível (81 mg) por VO, para acetilar plaquetas no sistema porta (antes de chegar ao fígado). O salicilato, metabólito da AAS, não inibe a COX, mas interfere na inibição da COX.

Bloqueadores de receptores purinérgicos P2Y1

O ADP participa de outra via de ativação e agregação plaquetária independentemente da via do TXA2. O ADP age no receptor purinérgico P2Y1, promovendo aumento dos níveis de cAMP e redução dos níveis de PKA, que estimula a ativação das plaquetas. Os principais exemplos são ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e cangrelor.

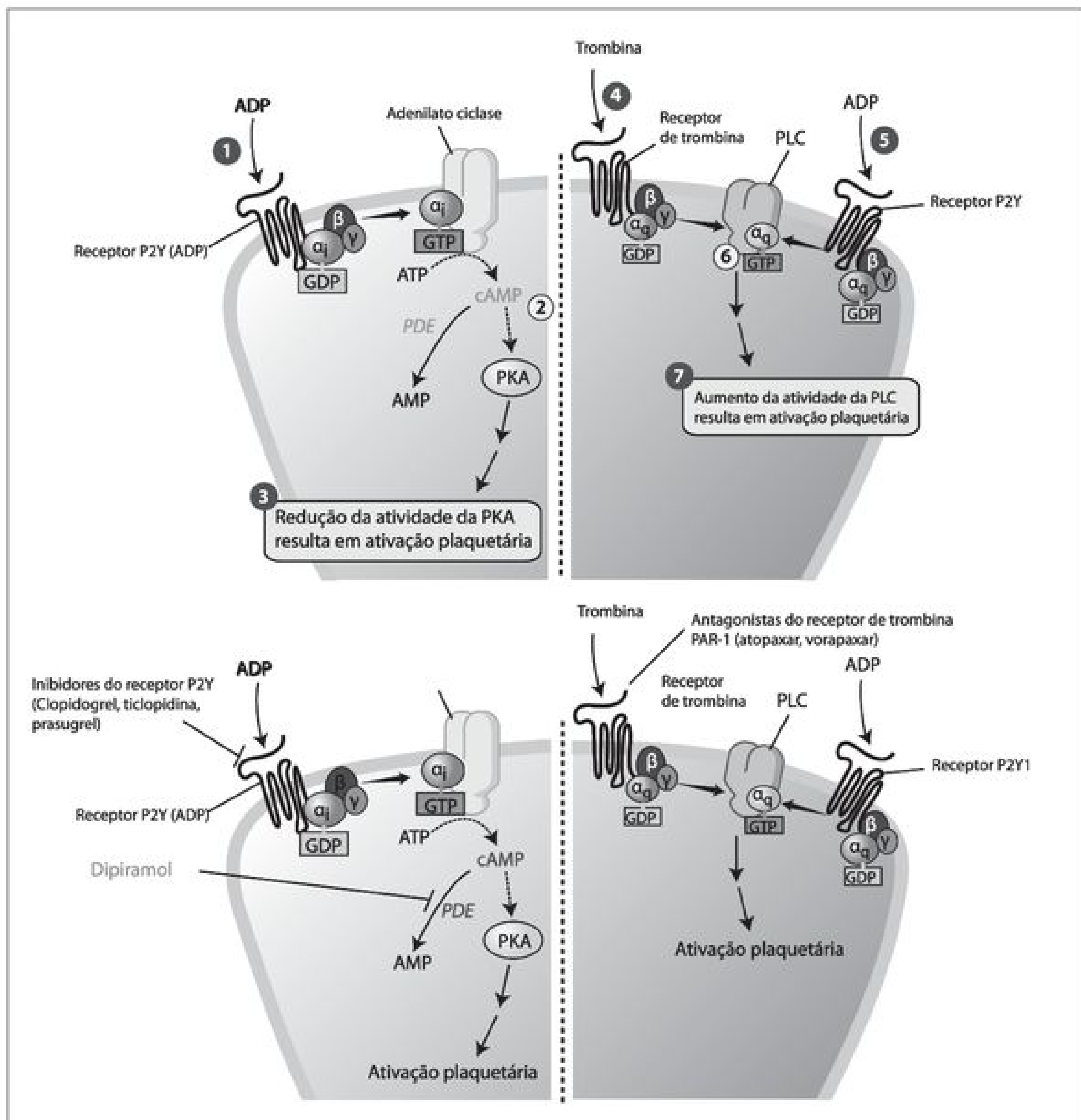


Figura 6. **Papel do ADP e da trombina na agregação plaquetária e mecanismo de ação dos bloqueadores do receptor P2Y e antagonistas do receptor de trombina PAR-1.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

O clopidogrel necessita de ativação metabólica para ter efeito antiagregante. Além disso, apresenta alta variabilidade *in vivo* e é metabolizado pela CYP2C19, que é inibida pelo omeprazol. Dessa forma, a associação de clopidogrel e omeprazol aumenta o risco de eventos tromboembólicos.

O prasogrel é uma pró-droga que requer ativação, mas apresenta menor variabilidade em relação ao efeito terapêutico. A variabilidade na farmacogenética na CYP2C19 influi menos na resposta terapêutica do prasogrel. O cangrelor independe da formação de metabólitos ativos.

A droga dipiridamol é um inibidor da fosfodiesterase, por isso aumenta os níveis de cAMP. Promove vasodilatação e é um agente antiplaquetário. No entanto, seu uso na clínica é pequeno, pois reduz o fluxo sanguíneo para a região isquêmica (Figura 8).

Antagonistas de receptor de trombina PAR-1

A trombina (fator IIa) age no PAR-1 ativando plaquetas, além de seu efeito na formação de fibrina. As drogas atopaxar e vorapaxar são antagonistas reversíveis do PAR-1 (Figura 6, Tabela 1).

Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa

A glicoproteína IIb/IIIa é uma integrina e, em geral, está inativa nas plaquetas, mas sofre alteração conformacional quando elas ficam ativadas. Essa alteração faz com que essa glicoproteína ligue-se ao fibrinogênio e ao FvW, ancorando plaquetas umas nas outras e nas superfícies. Dessa forma, a inibição da GPIIb/IIIa é muito eficaz em diminuir a formação do botão hemostático primário, pois age na via final de todos os agentes supracitados. O principal evento colateral é hemorragia. Há três drogas dentro dessa classe: 1) abciximabe, anticorpo monoclonal geralmente administrado de forma intra-arterial; 2) eptifibatide, administrado de forma endovenosa (EV); 3) tirofibana, que é similar ao eptifibatide.

ANTICOAGULANTES

Após a formação do botão hemostático (hemostasia primária), a formação do trombo inicia-se pela ativação da cascata de coagulação. Diversos fatores participam do processo, e basicamente há divisão da via em duas: intrínseca e extrínseca. As duas vias resultam na ativa-

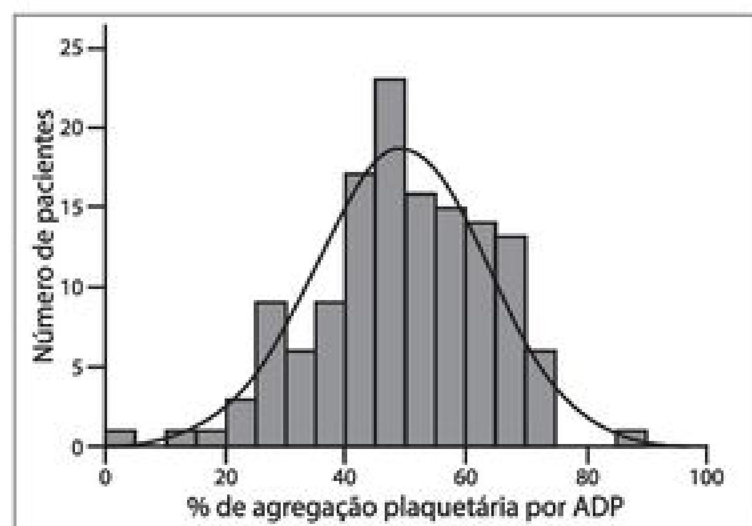


Figura 7. Papel da ADP na agregação plaquetária.
Fonte: Angiolillo et al. , 2007.

Tabela 1. Comparação entre atopaxar e vorapaxar

	Vorapaxar	Atopaxar
Formulação	Oral	Oral
Mecanismo de ação	Competitivo e reversível	Competitivo e reversível
Início	~2 horas	~3,5 horas
Tempo de meia-vida	311 horas	23 horas
DE_{50} para inibir agregação plaquetária induzida por trombina	47 nM	64 nM
Ativação metabólica principal	CYP3A4	CYP3A4
Rota de eliminação principal	Fezes	Fezes

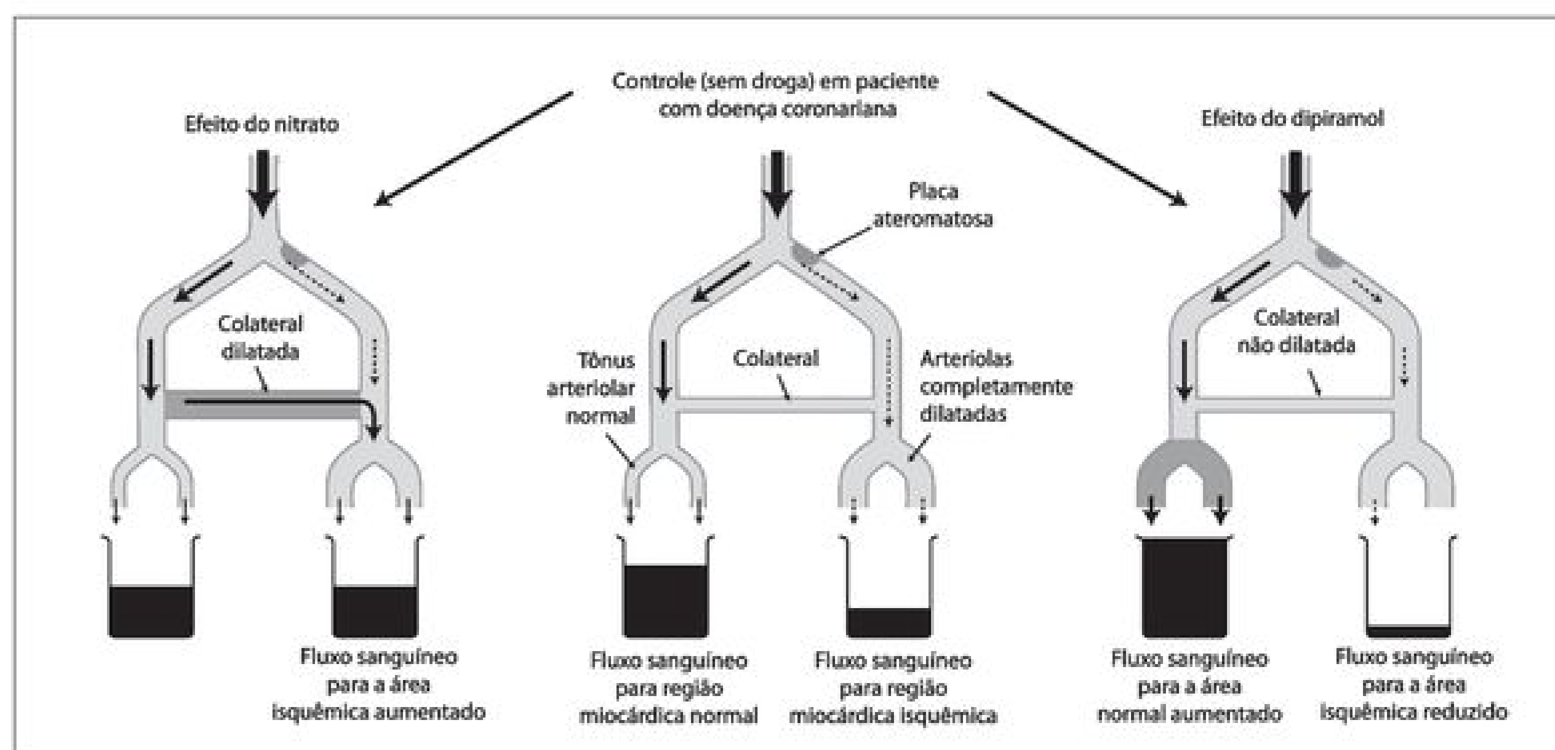


Figura 8. Efeito de nitratos e do dipiramol sobre o fluxo sanguíneo.
Fonte: Rang et al., 2012.

ção do fator X (fator Xa), que ativa o trombinogênio formando trombina (fator IIa). A trombina, por sua vez, forma fibrina com base no fibrinogênio, ocorrendo formação do trombo. A trombina é uma molécula-chave nesse processo, por ser responsável pela ativação de vários fatores, pela agregação plaquetária e pela ativação endotelial. É importante mencionar que a tríade de Virchow – lesão endotelial, fluxo anormal e hipercoagulabilidade – pode gerar trombose.

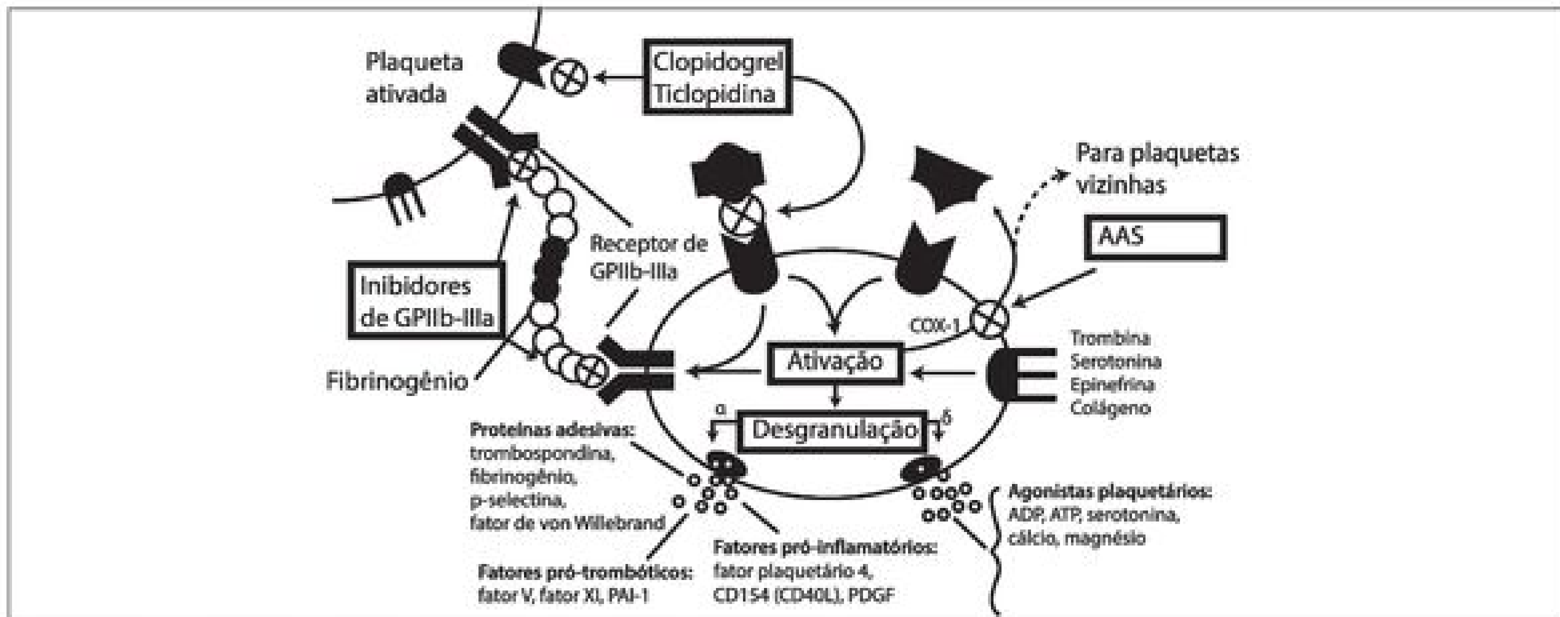


Figura 9. Visão geral dos antiagregantes plaquetários.
Fonte: Mehta e Yusuft, 2003.

Tabela 2. Comparação entre os inibidores de GPIIb-IIIa

Feature	Abciximabe	Eptifibatide	Tirofiban
Especificidade para GPIIb-IIIa	Não	Sim	Sim
Tempo de meia-vida plasmática	Pequeno (minutos)	Longo (2,5 horas)	Longo (2,0 horas)
Tempo de meia-vida de ligação plaquetário	Longo (dias)	Pequeno (segundos)	Pequeno (segundos)
Clearance renal	Não	Sim	Sim

Fonte: Goodman et al., 1996.

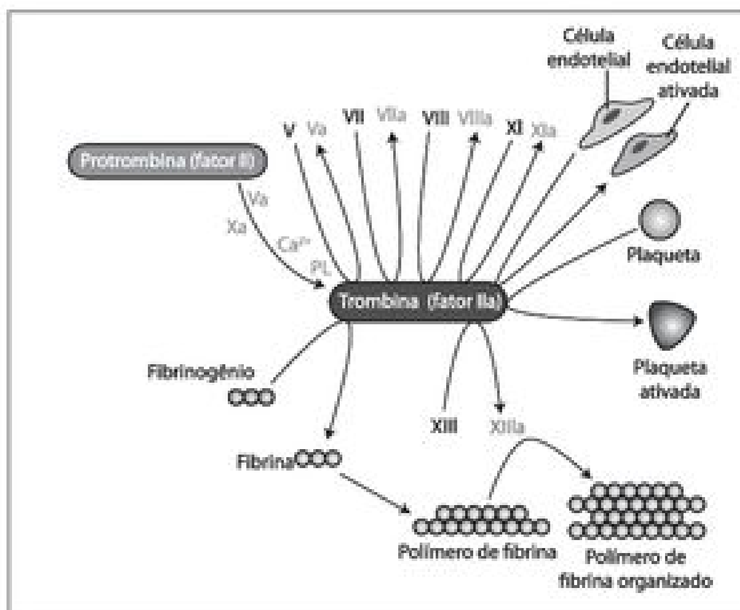


Figura 10. Papel da trombina na coagulação.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

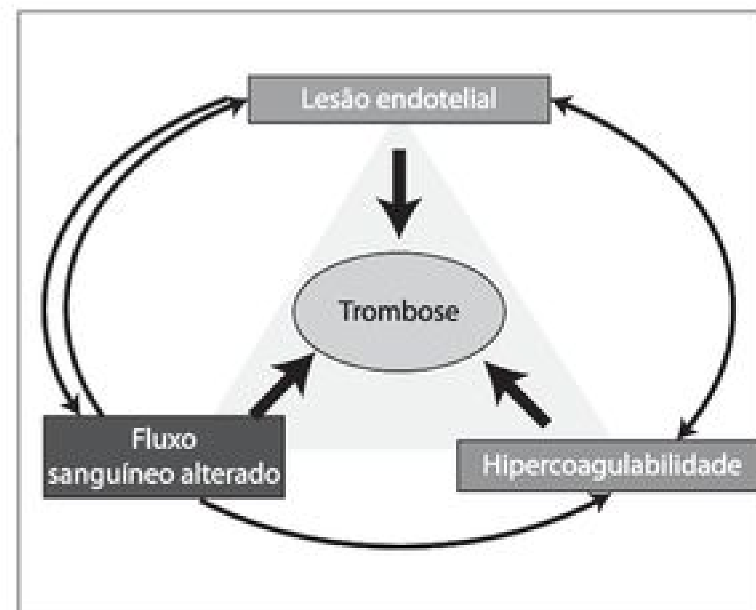


Figura 11. Tríade de Virchow.
Fonte: Kumar e Fausto.

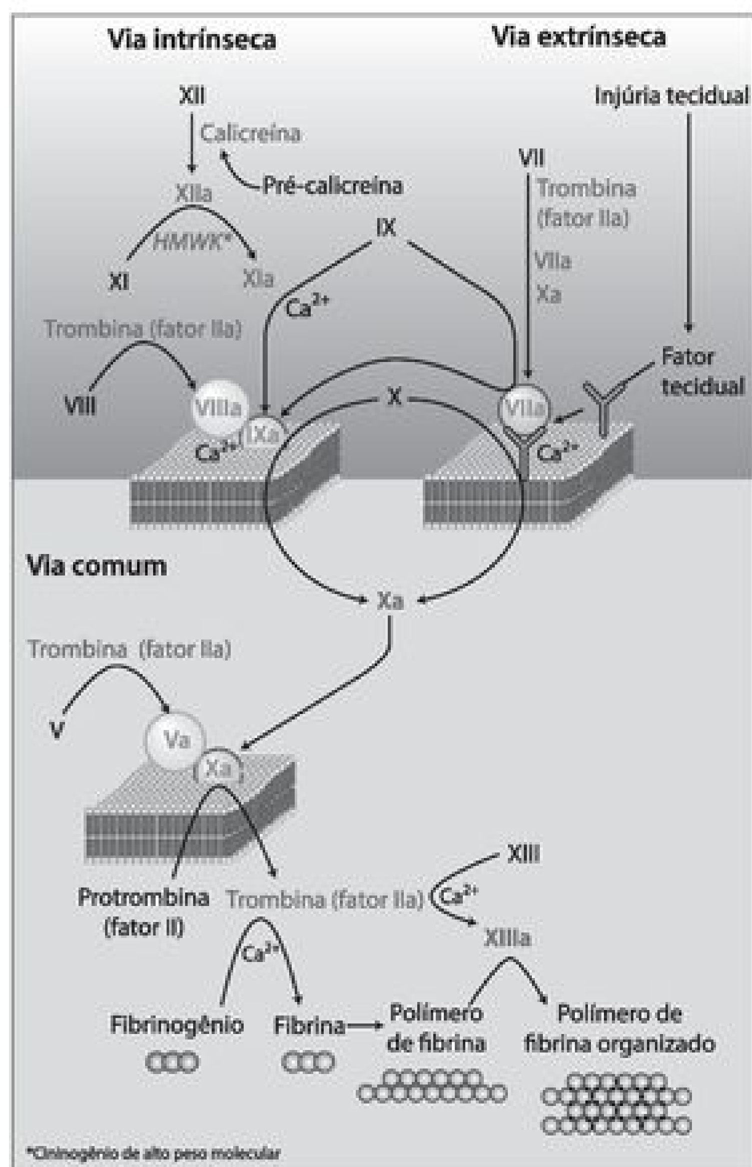


Figura 12. **Vias de coagulação.**
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

Varfarina

Anticoagulante oral, a varfarina inibe a enzima vitamina K redutase. Apresenta metabolismo pela CYP2C9, responde a 10% da variabilidade genética, e seu alvo, a VKORC1, responde a 90% da variabilidade. Essa droga é um bom exemplo da importância da farmacogenética, pois tanto a enzima metabolizadora como seu alvo apresentam muita variabilidade entre as pessoas e o índice terapêutico da varfarina é muito baixo. Dessa forma, uma dose ajustada e individual seria essencial. Apenas o isômero *S* inibe a enzima VKORC1. Os fatores de coagulação II, VII, IX e X e as proteínas C e S de anticoagulação são dependentes de vitamina K.

Inicialmente desenvolvida como veneno para ratos, a varfarina altera o tempo de coagulação, requerendo que o médico monitore o INR (*international normalized ratio*). Até 2005, era a única alternativa anticoagulante oral. A ingestão elevada de alimentos com vitamina K diminui o efeito da varfarina. Está quase totalmente ligada a proteínas (99%), e distúrbios alterem sua ligação com proteínas podem ser letal. A interação medicamentosa é extremamente grande e preocupante. O principal efeito colateral é hemorragia.

Nota: nos primeiros dias de uso de varfarina, apresenta efeito trombólico, por reduzir os níveis de proteínas C e S (e só depois dos outros fatores de coagulação).

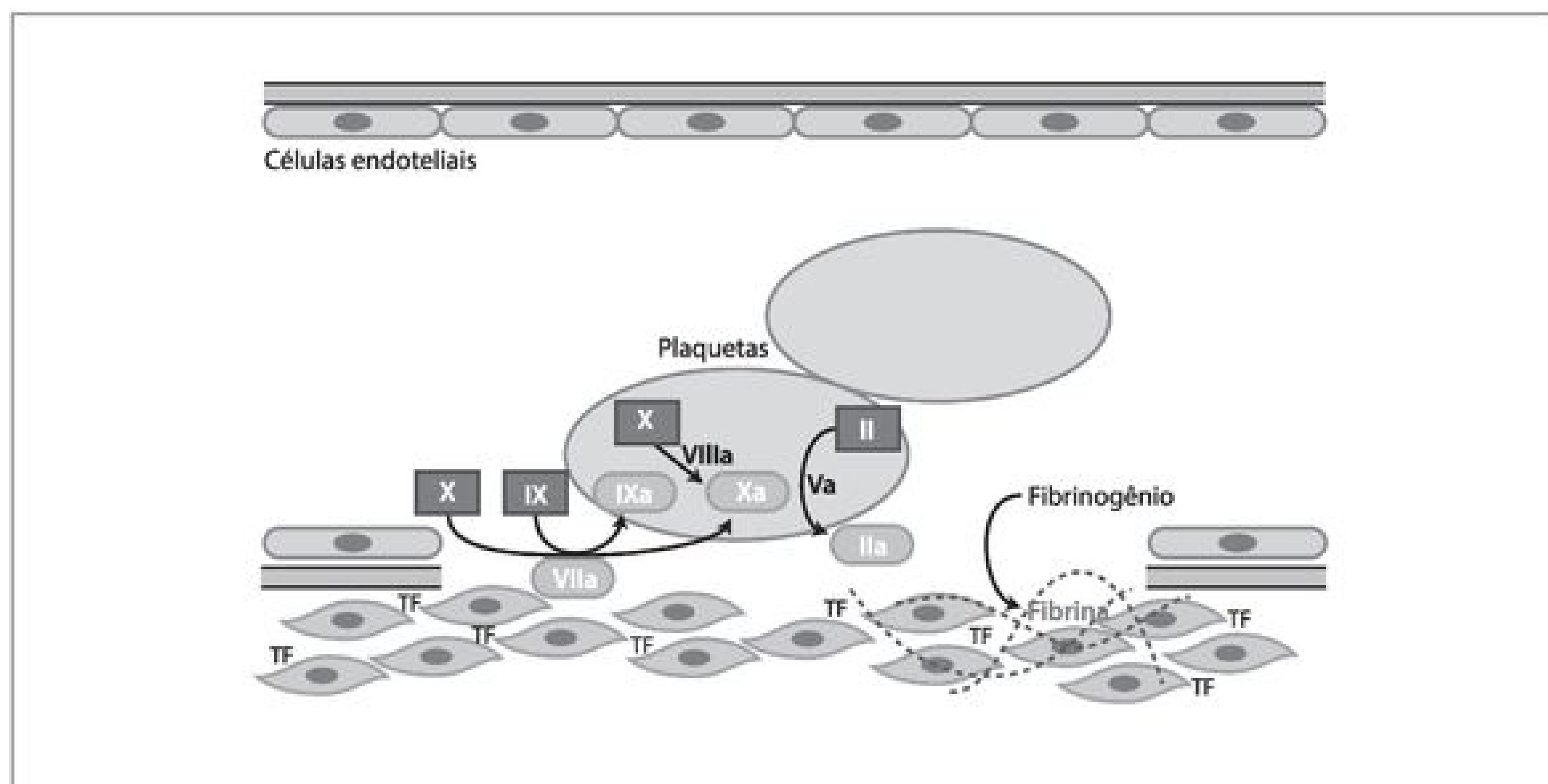


Figura 13. **Via intrínseca da coagulação.**
Fonte: Goodman et al., 1996.
TF = fator tecidual.

NOAC (*new oral anticoagulants*)

Os novos anticoagulantes orais são independentes de vitamina K. Há dois tipos de drogas: inibidores do fator Xa e inibidores específicos de trombina. Apresentam tempo de meia-vida curto em relação à varfarina (40 horas), o que diminui o risco de hemorragias. Apresentam efeito imediato, diferente da varfarina, que demora alguns dias. Além disso, apresentam pequena interação medicamentosa.

Inibidores do fator Xa

A rivaroxabana (Xarelto®) é um inibidor direto do fator Xa administrado por VO com biodisponibilidade de 80% e pico de ação em 3 horas, com tempo de meia-vida de 7 a 11 horas.

Inibidores específicos de trombina

Podem ser administrados de forma oral (dabigatrana) ou endovenosa (bivalirudina), sendo essa última comparável ao uso de heparina. O mecanismo de ação é o bloqueio do sítio ativo da trombina. Essas drogas não foram inferiores à varfarina no tratamento de tromboembolismo venoso e foram superiores à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes com fibrilação atrial. Dessa forma, são alternativas promissoras à varfarina em pacientes que necessitem de anticoagulação a longo termo.

Heparinas

As heparinas são glicosaminoglicanos encontrados em grânulos de mastócitos. Seu peso molecular varia de 5 a 40 kDa, e as de baixo peso molecular (LMWH) configuram um tipo de heparina, e as não fracionadas, outro tipo. O fondaparinux é um derivado sintético da heparina de 5 sacarídios. O mecanismo de ação das heparinas ocorre por ligação a antitrombina, acelerando a velocidade com que ela inibe as proteases

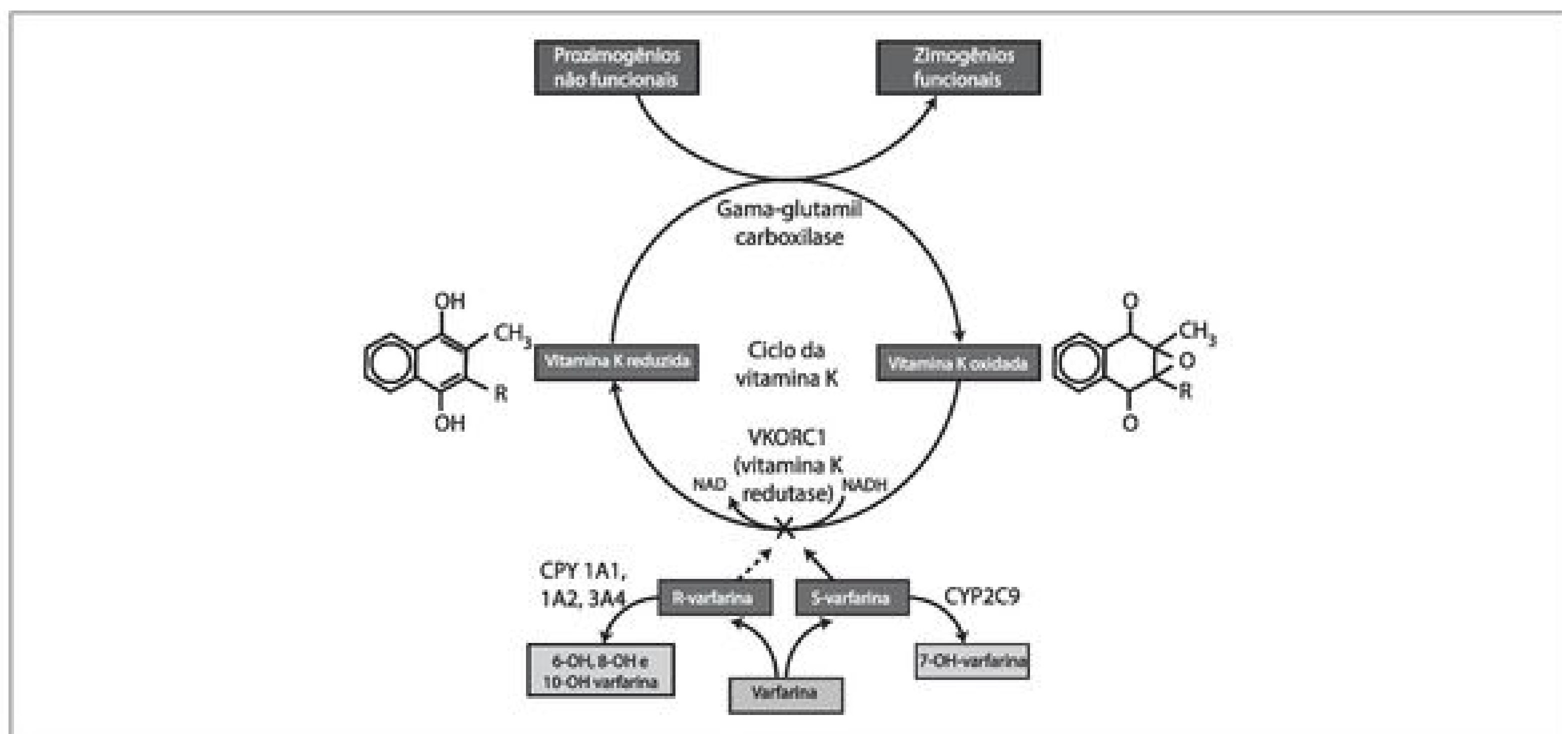


Figura 14. Mecanismo de ação da varfarina.
Fonte: Goodman et al., 1996.

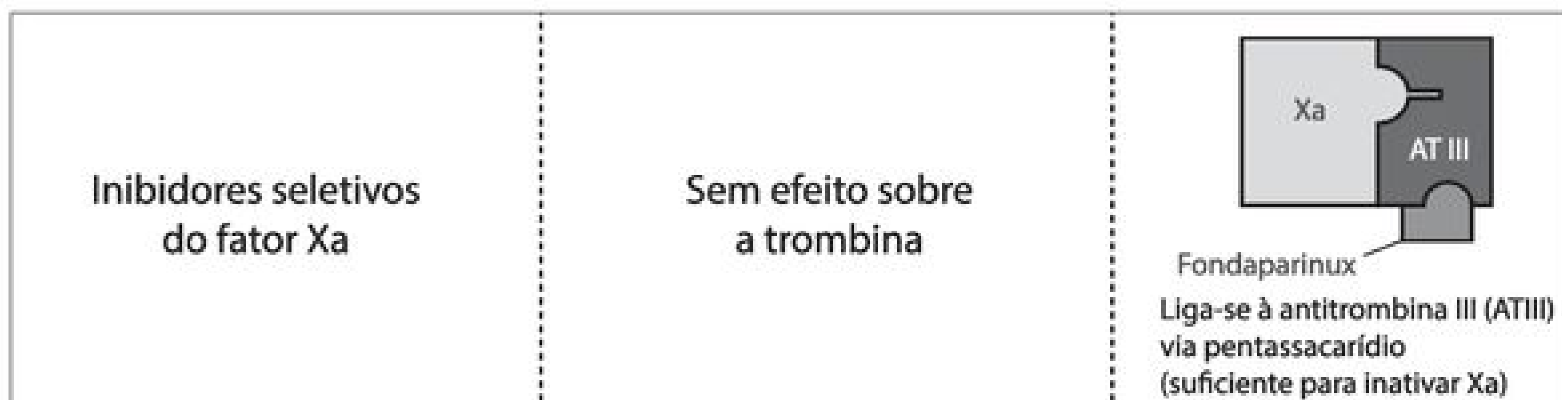


Figura 15. Mecanismo de ação dos inibidores seletivos do fator Xa.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

de coagulação. Dessa forma, pode-se dizer que as heparinas são catalisadores da ligação de antitrombina aos fatores de coagulação.

Usos clínicos: prevenção da trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, prevenção de trombos venosos na fase aguda de um IAM, redução da retrombose arterial coronariana após tratamento trombolítico, em aparelhos de circulação extracorpórea e em mulheres grávidas com válvula cardíaca prostética ou tromboembolismo venoso (não atravessam a barreira placentária).

Os principais efeitos colaterais são hemorragias e trombocitopenia. A diferença entre a heparina não fracionada e a de baixo peso molecular é basicamente a farmacocinética: é difícil calcular a dose *a priori* da heparina não fracionada e, assim, é necessário titular

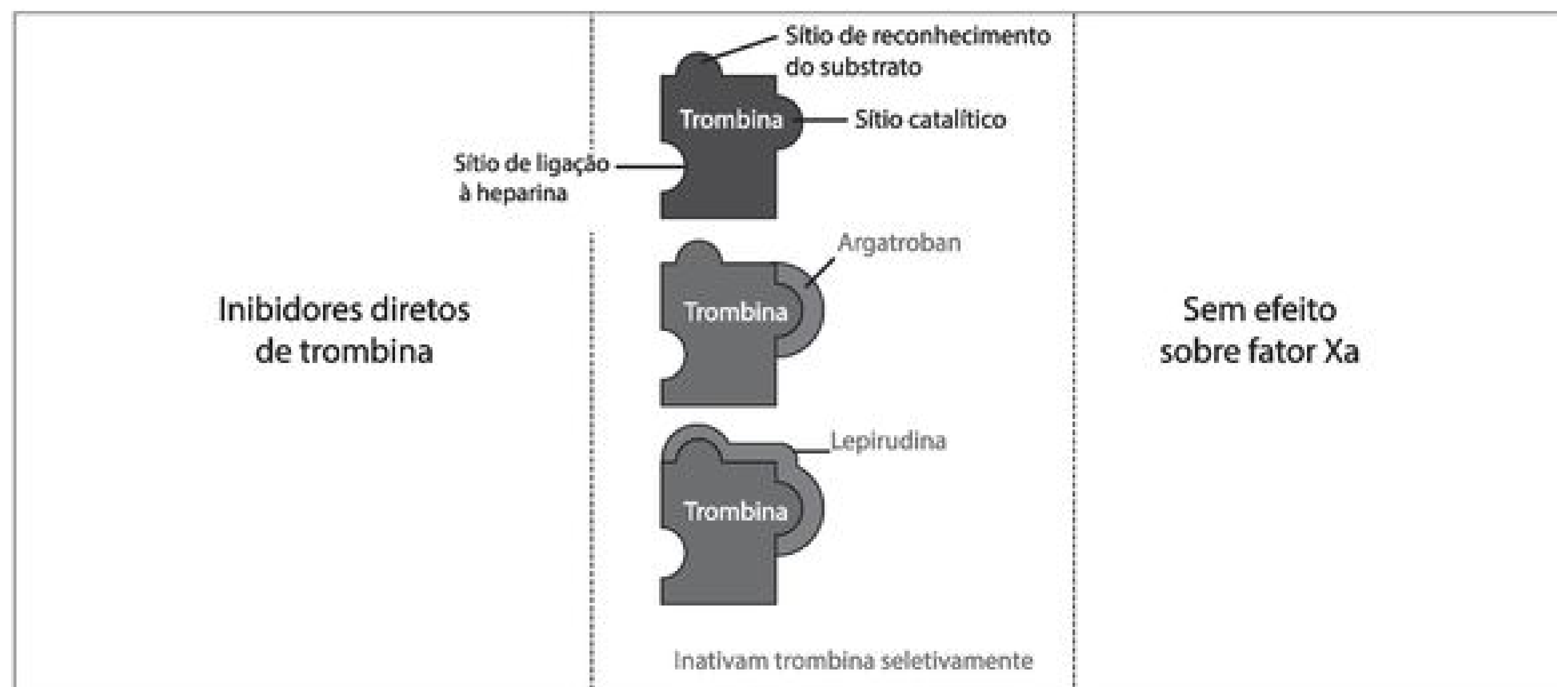


Figura 16. Mecanismo de ação dos inibidores diretos de trombina.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

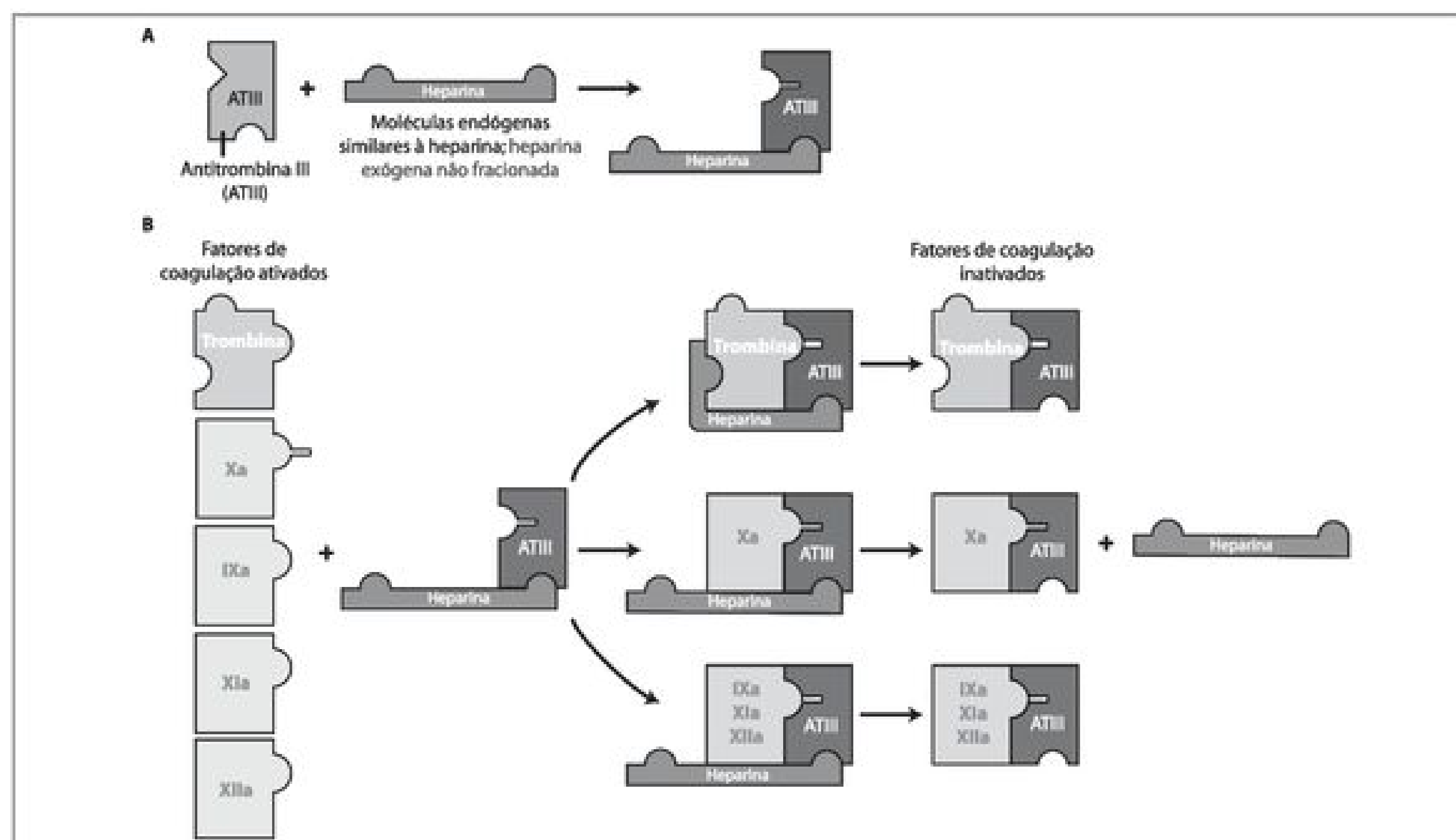


Figura 17. Mecanismo de ação da heparina.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

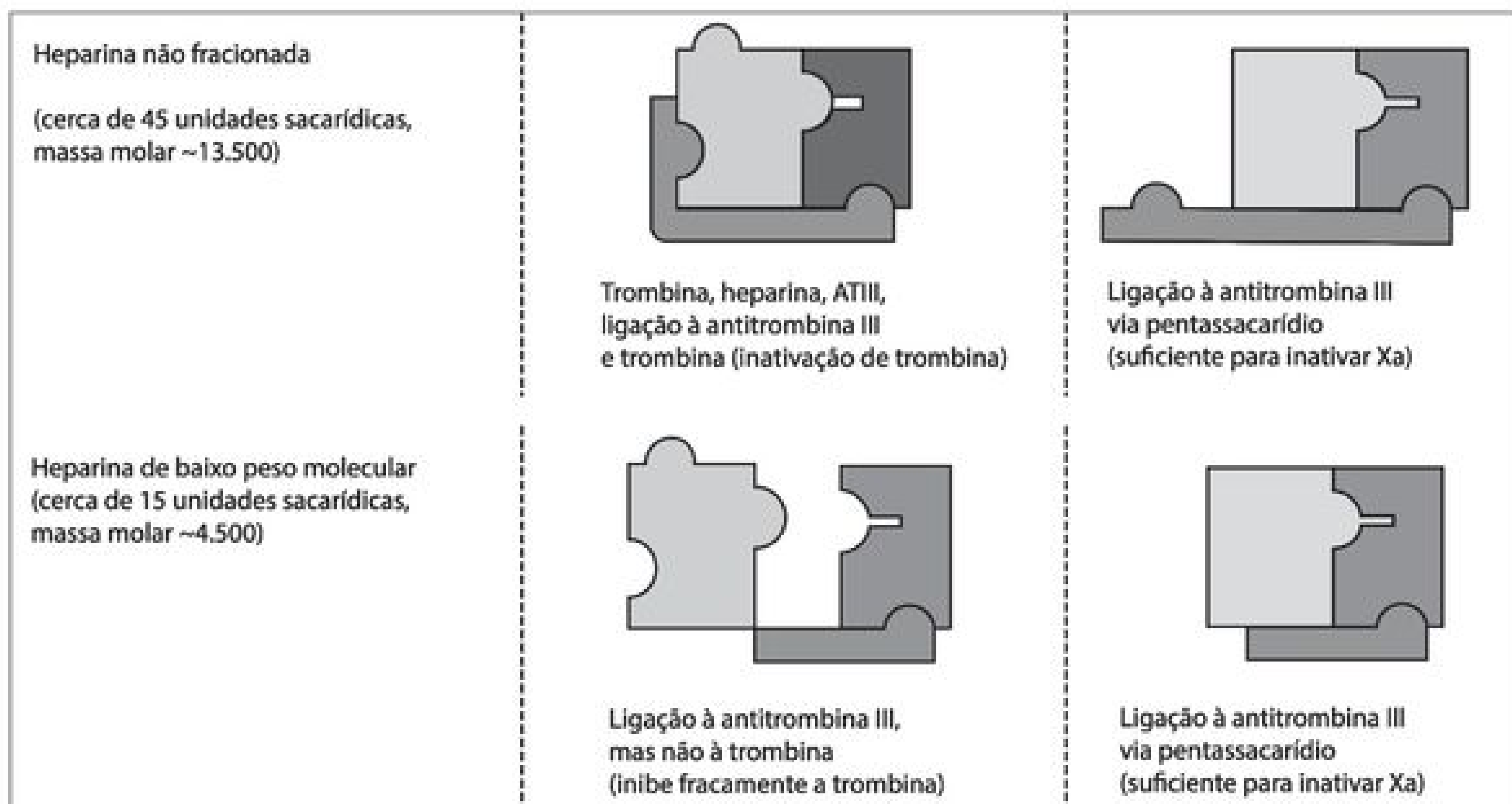


Figura 18. Comparação entre heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular.
Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

a dose. Ao contrário, a de baixo peso molecular (p.ex., enoxaparina) tem farmacocinética favorável e seu efeito é previsível. A administração das heparinas é parenteral.

FIBRINOLÍTICOS

A via fibrinolítica culmina na formação de plasmina, que cliva a fibrina. Essa via é modulada pelos ativadores de plasminogênio, sejam teciduais ou do tipo uroquinase, que formam plasmina com base no plasminogênio. Os ativadores de plasminogênio são inibidos por PAI-1 e PAI-2 (inibidores dos ativadores de plasminogênio). Por fim, a 2-antiplasmina inativa a plasmina. O equilíbrio entre o sistema fibrinolítico e o trombogênico é muito importante para gerar o trombo de maneira correta, sem haver isquemias em outras regiões, como para haver a formação de trombos sem hemorragias graves.

O intuito de utilizar agentes fibrinolíticos é dissolver o trombo. No IAM, recomenda-se iniciar a terapia fibrinolítica em até 6 horas do início dos sintomas. O principal efeito adverso é a hemorragia, que pode ser tanto no momento quanto após a administração, por afibrinogenemia. Infelizmente, há poucos estudos que mostrem eficácia dos agentes

Tabela 3. Comparação entre heparina, heparina de baixo peso molecular e fondaparinux

Características	Heparina	Heparina de baixo peso molecular	Fondaparinux
Origem	Biológica	Biológica	Sintética
Massa molecular (kDa)	15	5	1,5
Alvo	Xa e IIa	Xa e IIa	Xa
Biodisponibilidade (%)	30	90	100
Tempo de meia-vida (h)	1	4	17
Excreção renal	Não	Sim	Sim
Efeito antídoto	Completo	Parcial	Nenhum
Trombocitopenia	<5%	<1%	<1%

Fonte: Goodman et al., 1996.

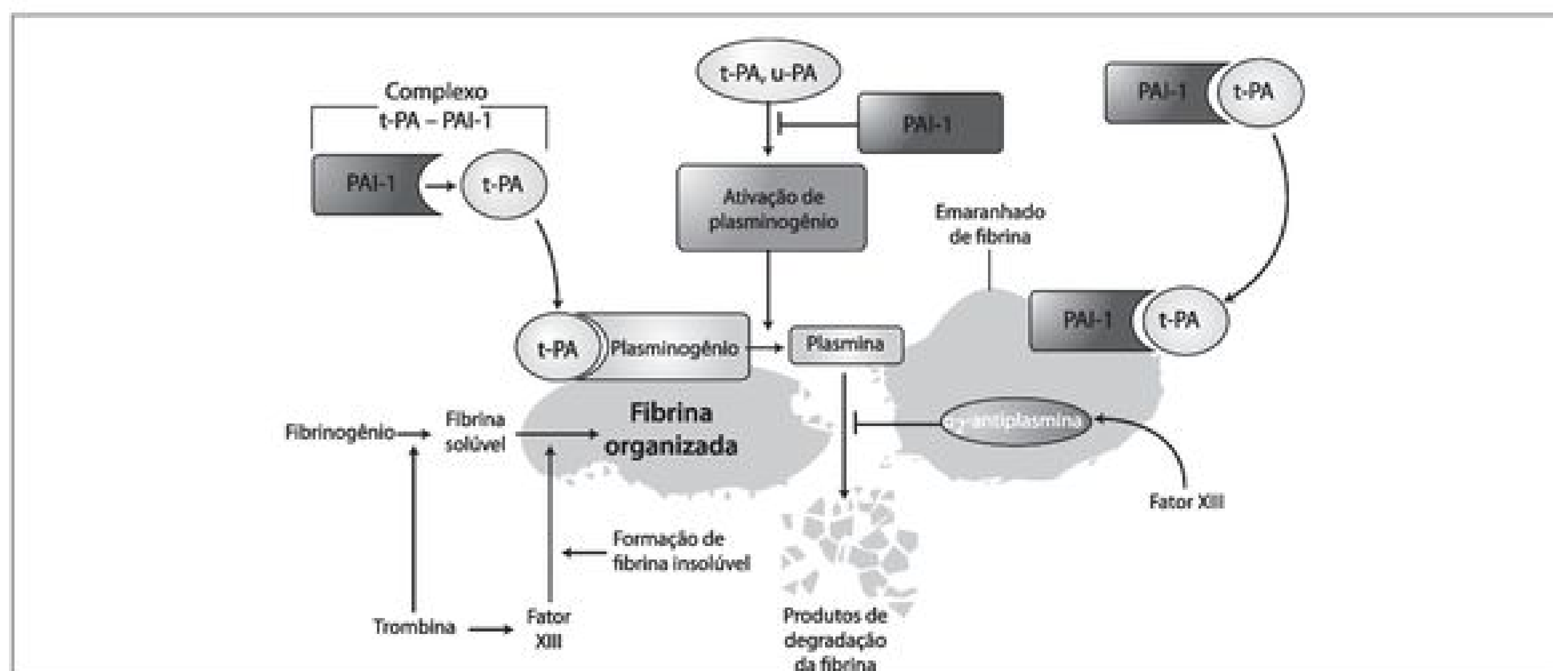


Figura 19. **Fibrinólise.**
Fonte: Kohler e Grant, 2000.

fibrinolíticos no manejo das doenças isquêmicas. A Tabela 4 relaciona as contraindicações das terapias fibrinolíticas.

Estreptoquinase

A estreptoquinase é uma proteína de 47 kDa produzida pelos estreptococos beta-hemolíticos. Forma um complexo estável, não covalente, com plasminogênio que expõe o sítio ativo do plasminogênio para formar plasmina. Atualmente, é pouco utilizada porque existem drogas mais recentes.

Alteplase – ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)

O t-PA é um ativador de plasminogênio fraco na ausência de fibrina, não induzindo à formação sistêmica de plasmina nas situações fisiológicas. Quando administrado, atinge níveis elevados e causa lise dos trombos. Seu tempo de meia-vida é de 5 minutos e deve ser administrado de forma EV.

Recentemente, formas recombinantes do t-PA foram desenvolvidas: reteplase e tenecteplase. A diferença se dá no tempo de meia-vida, que requer

Tabela 4. **Contraindicações absolutas e relativas para a terapia fibrinolítica**

Contraindicações absolutas
Hemorragia intracraniana prévia
Lesão vascular estrutural cerebral conhecida
Neoplasia maligna intracraniana
AVC isquêmico em até 3 meses anteriores
Suspeita de dissecção de aorta
Sangramento ativo ou diástase sanguínea (excluindo-se menstruação)
Trauma fechado de crânio ou trauma em até 3 meses anteriores
Contraindicações relativas
Hipertensão não controlada (pressão sistólica > 180 mmHg ou pressão diastólica > 110 mmHg)
Parada cardiorrespiratória prolongada ou cirurgia de grande porte em até 3 semanas anteriores
Hemorragia interna recente
Gestação
Úlcera péptica ativa
Uso corrente de varfarina e INR > 1,7
Para estreptoquinase: uso anterior (mais de 5 dias antes) ou reação alérgica à droga

Fonte: Goodman et al., 1996.

menor frequência de administração para dissolver o trombo.

Inibidores da fibrinólise

O ácido aminocaproico apresenta o mesmo sítio de clivagem da fibrina, sendo um importante inibidor da fibrinólise quando se utilizam doses elevadas de agentes fibrinolíticos. É utilizado também para reduzir sangramento após cirurgias prostáticas ou após extração de dentes em pacientes hemofílicos. O principal problema é que os trombos formados durante o tratamento com ácido aminocaproico não são lisados.

O ácido tranexâmico é um análogo da lisina, assim como o ácido aminocaproico. As indicações e as contraindicações são as mesmas, com a diferença de que o ácido tranexâmico pode ser administrado por VO.

BIBLIOGRAFIA

1. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. J Am Coll Cardiol 2007; 49(14):1505-16.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342(24):1792-801.
5. Kumar A, Fausto A. Robbins & Cotran – patologia bases patológicas das doenças. 8.ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
6. Mannucci PM. Hemostatic drugs. N Engl J Med 1998; 339(4):245-53.
7. Mehta SR, Yusuf S. Short and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003; 41(4 Suppl S):79S-88S.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
9. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:536-40.

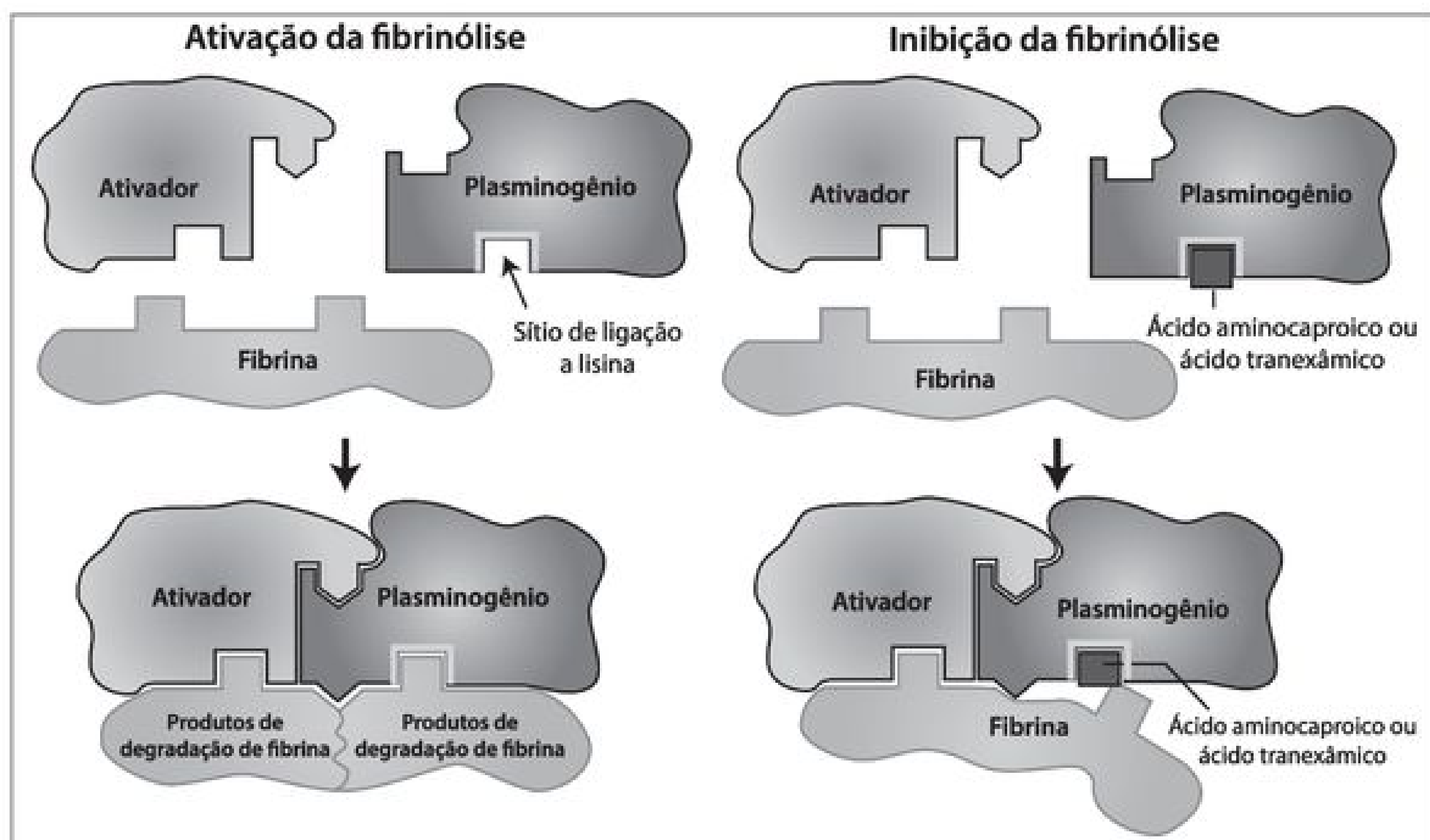


Figura 20. Mecanismo de ação dos inibidores de fibrinólise.
Fonte: adaptada de Mannucci, 1998.

47

TRATAMENTO DA DOENÇA ISQUÊMICA DO CORAÇÃO

INTRODUÇÃO

A doença isquêmica do coração ocorre por um desbalanço entre a oferta e a demanda de nutrientes. A principal etiologia é a doença aterosclerótica das artérias coronarianas. O espectro da doença é variável: isquemia silenciosa, equivalente isquêmico, angina estável, angina instável e infarto do miocárdio.

A isquemia do miocárdio resulta em oxigenação inadequada e acúmulo de metabólitos, situação em que os miócitos utilizam-se de mecanismos anaeróbios para obter energia (ATP). Em geral, é precipitada por situações que demandem mais do músculo cardíaco, como atividade física.

Os objetivos do tratamento são: reduzir a frequência de sintomas anginosos, prevenir o infarto do miocárdio e aumentar a sobrevida dos pacientes. Dessa forma, reduzir os fatores de risco, como tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, hipertensão arterial e diabete, é fundamental no tratamento. O uso de fármacos antilipêmicos, antidiabéticos e anti-hipertensivos já foi abordado em outros capítulos, assim como os fármacos anticoagulantes, antiplaque-

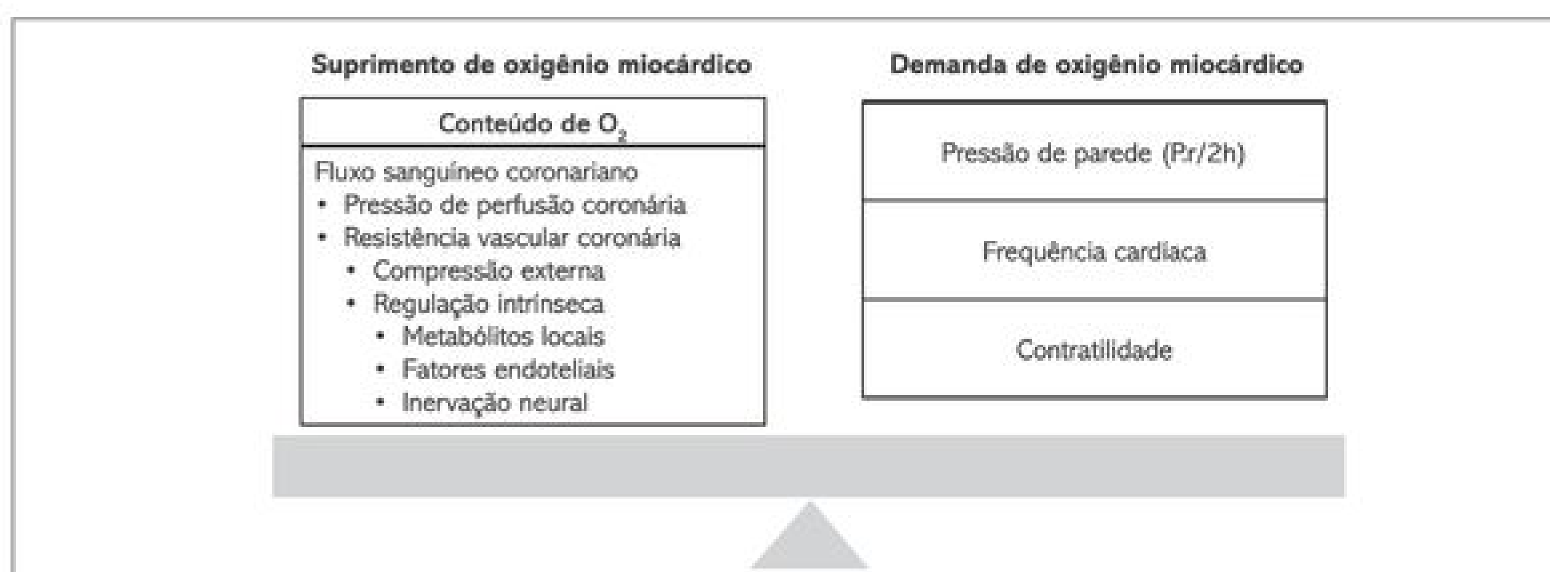


Figura 1. Isquemia miocárdica: balanço entre oferta e demanda de O_2 e nutrientes.
Fonte: Lilly et al.

tários e trombolíticos, que são essenciais na prevenção primária, na secundária e no tratamento do infarto agudo do miocárdio.

Este capítulo aborda apenas os fármacos utilizados no tratamento da *angina pectoris*. O tratamento se divide no episódio agudo da angina e na prevenção de novos episódios. O episódio agudo é basicamente tratado com drogas de ação rápida, como os nitratos orgânicos. Em relação à prevenção de novos episódios, o tratamento é feito com antagonistas de canais para cálcio, antagonistas de receptor beta-adrenérgico, nitratos orgânicos e novas drogas.

NITRATOS ORGÂNICOS

Os nitratos orgânicos são fontes de óxido nítrico (NO), que ativam a guanilato ciclase resultando em aumento dos níveis de cGMP, que, por sua vez, desfosforila as cadeias leves de miosina e promove relaxamento das células musculares lisas em vários tecidos. Dessa forma, o uso de nitratos gera vasodilatação, principalmente dilatação das veias, fato que reduz o retorno venoso. A diminuição do retorno venoso reduz o volume ventricular e, assim, menos distendido está o ventrículo, ou seja, a tensão de parede é menor e o consumo de oxigênio também é menor. Os nitratos também promovem dilatação das artérias coronárias aumentando o fluxo coronariano. Os efeitos colaterais são cefaleia, hipotensão e taquicardia reflexa.

Exemplos: nitroglicerina (administração sublingual, meia-vida de 2 a 3 minutos); dinitrato de isossorbida (administração sublingual, meia-vida de 45 minutos, atinge concentração máxima em 6 minutos); mononitrato de isossorbida (administração sublingual, meia-vida de 3 a 6 horas); NO inalado (pouco utilizado em adultos, tendo seu uso para criança/recém-nascidos com hipertensão pulmonar).

Devem ser utilizados logo no início do episódio de dor, mas também em situação profilática, como ao iniciar atividades que sabidamente provoquem angina. Nessa situação profilática, dá-se preferência a formulações de longa duração, como o mononitrato de isossorbida ou até mesmo adesivos de nitroglicerina de absorção transdérmica. Em decorrência do desenvolvimento de tolerância, a utilização deve ser de, no máximo, 3 vezes ao dia, com intervalo de algumas horas. Não há evidência de que o uso de nitratos orgânicos melhore a sobrevida dos pacientes, sendo, portanto, apenas um sintomático.

ANTAGONISTAS DE CANAL PARA CÁLCIO

Os canais para cálcio voltagem-dependentes do tipo L permitem a entrada de cálcio ao interior da célula muscular lisa, cardiomiócitos e do sistema de condução. Como descrito no capítulo de anti-hipertensivos, há classicamente três classes de drogas: fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem) e di-hidropiridinas (nifedipina e anlodipina). As di-hidropiridinas são potentes vasodilatadores, de forma que melhoram a isquemia cardíaca por reduzir a demanda de oxigênio (venodilatação reduz o enchimento ventricular; dilatação arterial reduz a pós-carga) e aumentar a oferta de oxigênio por dilatação das artérias coronárias. As outras duas classes agem sobre a frequência cardíaca majoritariamente, reduzindo também a contratilidade cardíaca.

As formulações de longa duração estão associadas à redução da mortalidade. Os efeitos colaterais são: cefaleia, bradicardia, edema, constipação e redução da contratilidade cardíaca.

ANTAGONISTAS DE RECEPTOR BETA-ADRENÉRGICO

Os antagonitas de receptor beta-adrénergico têm seu efeito antianginoso por diminuírem a frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca, ou seja, eles reduzem a demanda de oxigênio. O aumento do tempo de diástole aumenta o tempo de perfusão coronária, tendo algum efeito também em aumentar a oferta de oxigênio. Os beta-bloqueadores reduzem a mortalidade e a recorrência de infartos, sendo a primeira escolha no tratamento da angina.

Possuem efeitos colaterais que podem contraindicar o uso: broncoconstrição, bradicardia, fadiga, disfunção erétil e mascaramento dos sintomas de hipoglicemia (é necessário cuidado no caso de paciente diabético). Os principais exemplos na doença isquêmica do coração são: carvedilol, metoprolol, atenolol, propranolol, etc.

NOVAS DROGAS

Ivabradina, trimetazidina e ranolazina são drogas novas, em estudo, utilizadas em pacientes com angina

refratária ou que não toleram as drogas anteriormente mencionadas.

A ivabradina reduz a frequência cardíaca por inibir a corrente I_f (*funny*) responsável por determinar o marca-passo cardíaco. Difere dos beta-bloqueadores e dos antagonistas de canais para cálcio por agirem apenas na frequência cardíaca, e não na contratilidade. Além disso, não há preocupação em utilizar essa droga em pacientes diabéticos e asmáticos. Efeitos colaterais: fosfenos, visão borrada, tontura, cefaleia e arritmias (bloqueio atrioventricular de primeiro grau e extrassístoles ventriculares). Deve-se atentar a interações medicamentosas, pois elas inibem a CYP3A4.

A trimetazidina reduz a oxidação de ácidos graxos no miocárdio, resultando em melhor aproveitamento do oxigênio e oxidação da glicose, ou seja, previne a redução dos níveis intracelulares de ATP, que são essenciais para o funcionamento celular. É contraindicada na doença de Parkinson ou em quadros de parkinsonismo, visto que pode levar a essa doença.

A ranolazina inibe a corrente de sódio tardia em cardiomiócitos, fato que previne o acúmulo de cálcio e melhora a atividade metabólica. É contraindicada em pacientes com QT prolongado ou que utilizem antiarrítmicos que aumentem o QT. É um importante inibidor da CYP3A4.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams J. Chronic stable angina. N Engl J Med 2005; 352:2524-33.
2. Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. Dis Mon 2013; 59(3):83-96.
3. Bonow RO, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9.ed. Philadephia: Elsevier, 2011.
4. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
5. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86:580-8.
6. Lilly LS, et al. Pathophysiology of heart disease. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
7. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. N Engl J Med 2007; 356:1140-51.
8. Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. Nat Rev Drug Discov 2011; 10(12):903-14.

48

DISFUNÇÃO ERÉTIL

INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) masculina é a incapacidade de se obter ou manter uma ereção peniana rígida o suficiente para o intercurso sexual. A DE é um problema de saúde pública, com prevalência ao redor de 50% de homens entre 40 e 70 anos de idade. Além disso, diversas doenças aumentam o risco de haver DE, como diabete, doenças prostáticas, doença vascular periférica, cardiopatias, dislipidemias e hipertensão arterial. Infelizmente, as medicações (diuréticos tiazídicos, antagonistas de aldosterona, bloqueadores de canais para cálcio, beta-bloqueadores, metildopa, clonidina, reserpina, digoxina, fibratos, IMAO, ISRS, antagonistas de receptor H2, etc.) utilizadas para tratar essas condições muitas vezes também são causas de DE. Atualmente, 20% das causas de DE são consideradas psicogênicas (depressão, ansiedade, etc.); dentre as causas orgânicas, as vasculares (arteriais) são as mais importantes. Devem ser investigadas causas hormonais, neurogênicas e penianas (p.ex., síndrome de Peyronie – placas fibrosas ou nódulos na túnica albugínea que resultam em curvatura excessiva do pênis ereto que impede a penetração).

A avaliação da DE pode ser feita por meio de Doppler convencional, analisando-se o pico de velocidade sistólica, descartando causas vasculares, ou injetando prostaciclina I2 (PGI2) no corpo cavernoso e medindo-se o fluxo sanguíneo. A ereção peniana é um evento complexo e pode ser dividida em sete fases.

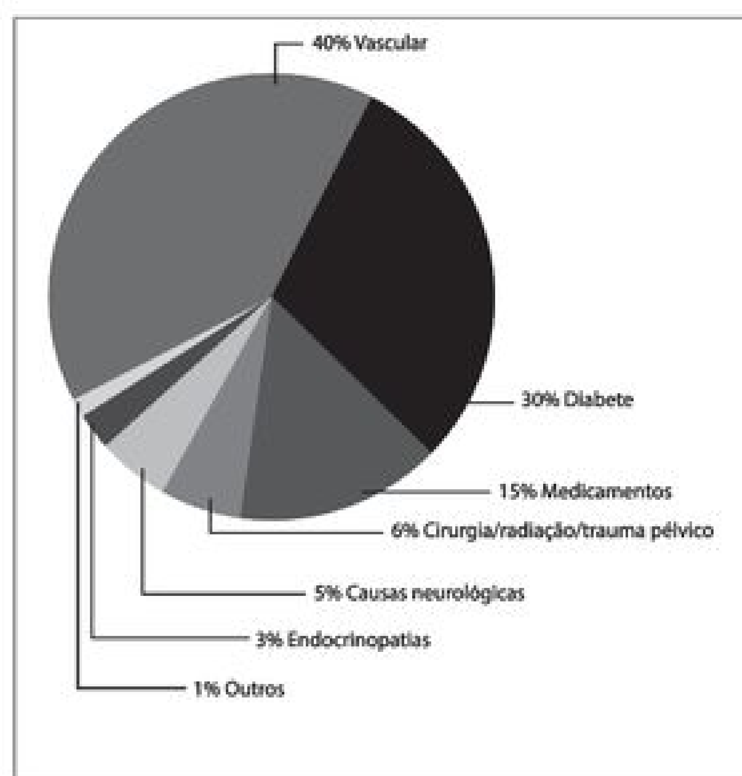


Figura 1. Causas de disfunção erétil.
Fonte: Goldstein, 2000.

Na fase zero, em que o pênis se encontra flácido, há tônus simpático com as artérias elicinas e musculatura cavernosa contraídas, apenas fluxo nutricional e fluxo

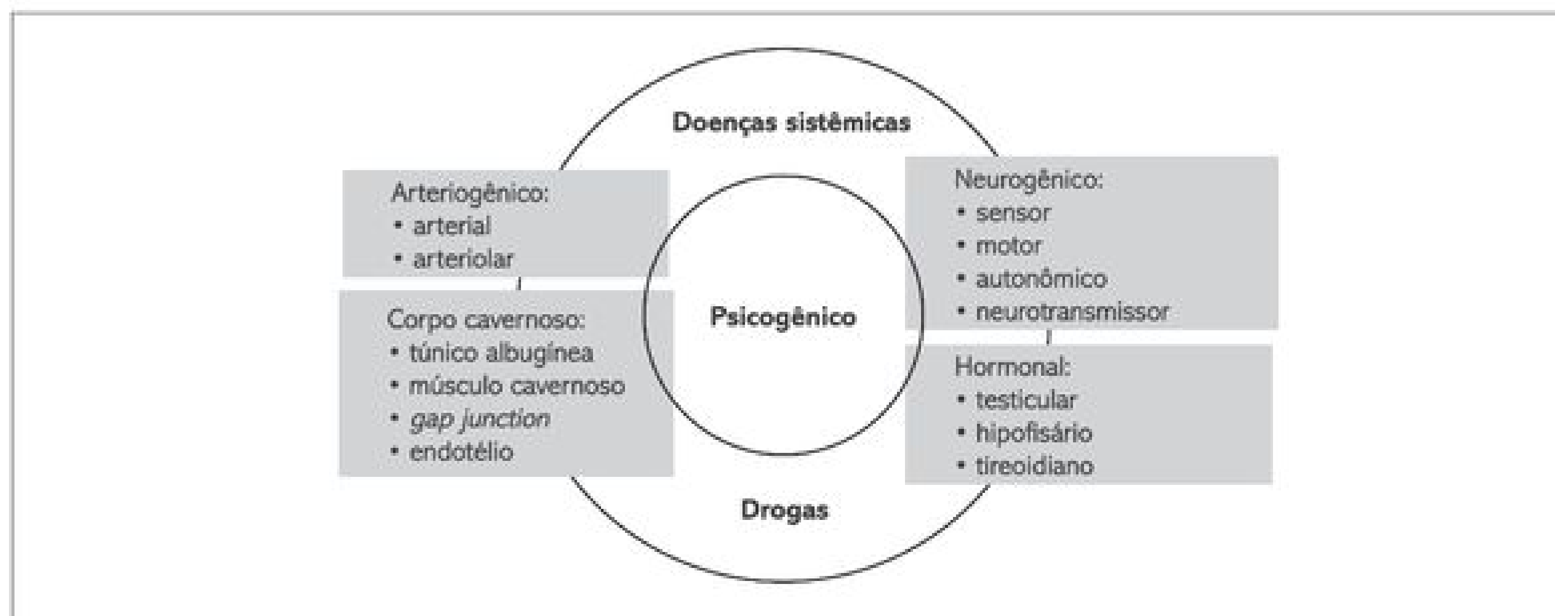


Figura 2. **Causas de disfunção erétil.**

Tabela 1. **Fatores de risco para disfunção erétil**

Fator de risco	Mecanismo ou causa	Tratamento
Síndrome metabólica	Disfunção endotelial ou *down-regulation* da enzima óxido nítrico sintase	Dieta, exercício e perda de peso
Sintomas urinários baixos por hiperplasia prostática benigna	Possível redução de óxido nítrico no pênis, bexiga e próstata	Uso de inibidor de PDE5
Doença cardiovascular	Possível disfunção endotelial na vasculatura peniana	Uso de inibidor de PDE5 com cuidado; contraindicado se nitratos são utilizados
Tabagismo	Possível disfunção endotelial, aterosclerose associada e hiperatividade simpática	Cessação de tabagismo
Condições neurológicas centrais	Perda do controle descendente dos processos eretogênicos	Tratamento médico da causa
Lesão de medula espinal	Depende da extensão e da localização da lesão; reflexo erétil não sustentado geralmente mantido	Uso de inibidor de PDE5
Depressão, estresse social ou marital	Desconhecido	Terapia, mudança de hábitos de vida, tratamento médico
Endocrinopatias	Alteração da óxido nítrico sintase por alteração da testosterona; alteração do eixo hipotálamo-hipófise-testículo	Correção da causa; possível uso de inibidor de PDE5
Diabete melito	Vasculopatia por disfunção endotelial e neuropatia diabética	Controle glicêmico

Fonte: McVary, 2007.

venoso livre. A fase um inicia-se com o estímulo sexual e tem componente parassimpático, com aumento do fluxo sanguíneo e alongamento do pênis, sem alteração da pressão intracavernosa. Na fase dois, caracterizada pela tumescência, há aumento da pressão intracavernosa (IC) decorrente do relaxamento da musculatura lisa trabecular e da dilatação das arteríolas, resultando em ingurgitamento e ereção peniana. Na fase três, há aumento do fluxo sanguíneo, estabelecendo a ereção completa com compressão do plexo venoso subalbugíneo por mecanismo venoclusivo e maior aumento da pressão IC. A fase quatro é caracterizada por rigi-

dez e pressão IC máxima por contração do músculo bulboesponjoso e do músculo ísquio-cavernoso; nessa fase, o fluxo arterial é praticamente zero. Na fase cinco, de transição, há aumento da ação simpática, do tônus das artérias elicinas e contração da musculatura trabecular, com desativação do mecanismo veno-oclusivo. Na fase seis, caracterizada pela detumescência, há diminuição da pressão IC e reabertura do fluxo venoso e diminuição do fluxo arterial. Por fim, na fase sete, ocorrem rápida detumescência e flacidez.

O priapismo, ereção prolongada acompanhada de dor, é especialmente problemático em virtude da hipoxemia (fase quatro da ereção peniana) e é o principal efeito colateral da intervenção medicamentosa para manter a ereção. Ao contrário, o satirismo é a ereção prolongada sem dor.

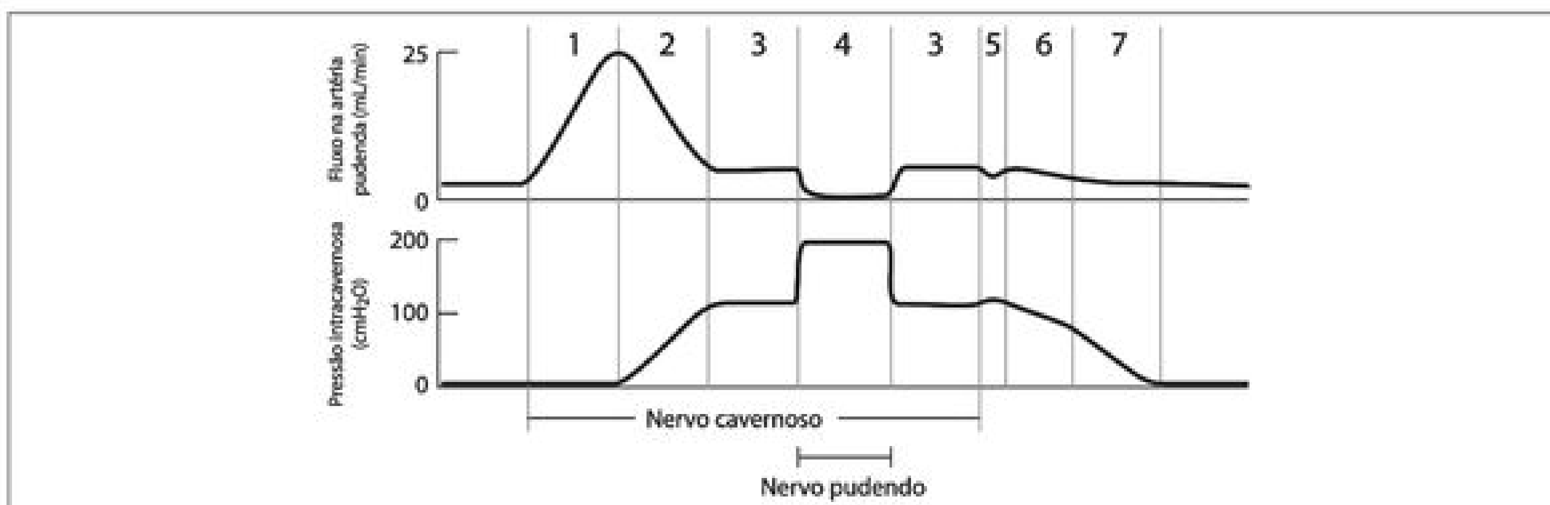


Figura 3. Fases da ereção.

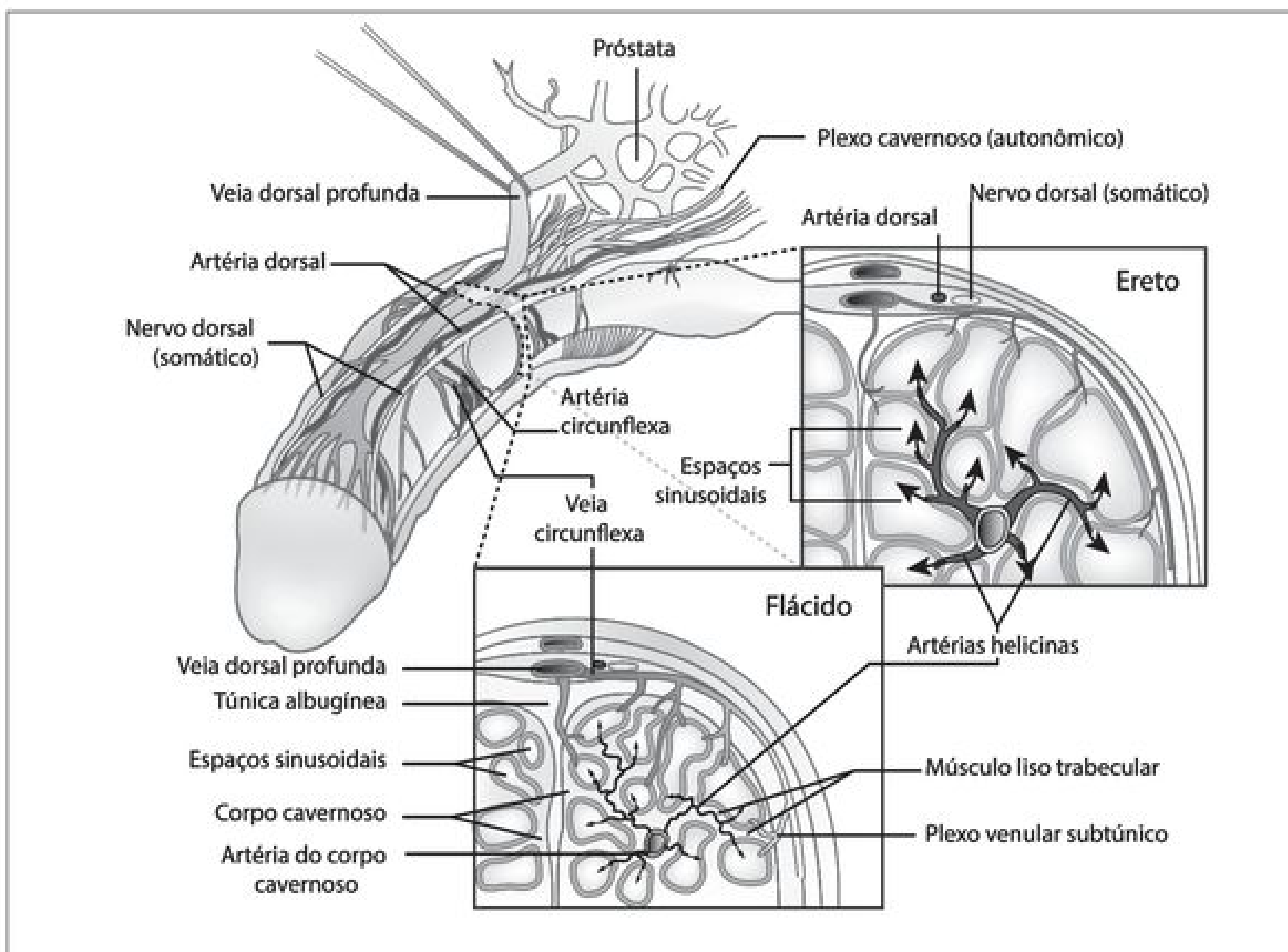


Figura 4. Pênis flácido e ereto.
Fonte: Lue, 2000.

A ereção é regulada perifericamente por mediadores contráteis e mediadores relaxantes. Os mediadores contráteis mais importantes são: norepinefrina, Rho A (sistema da Rho-quinase), endotelina-1, prostaglandina F2α, tromboxano A2 e angiotensina II. Os mediadores relaxantes mais importantes são: óxido nítrico (NO), acetilcolina, neuropeptídios (VIP, CGRP), PGE1, histamina, ATP/adenosina e sulfeto de hidrogênio e dióxido de enxofre.

TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Vários métodos já foram utilizados para o tratamento da DE, desde métodos não farmacológicos, como psicoterapia, uso de anéis penianos e cirurgias (colocação de próteses penianas, correção de distúrbios anatômicos e outros). Entretanto, atualmente, o tratamento farmacológico é o mais utilizado, principalmente a monoterapia com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5). Outras drogas merecem

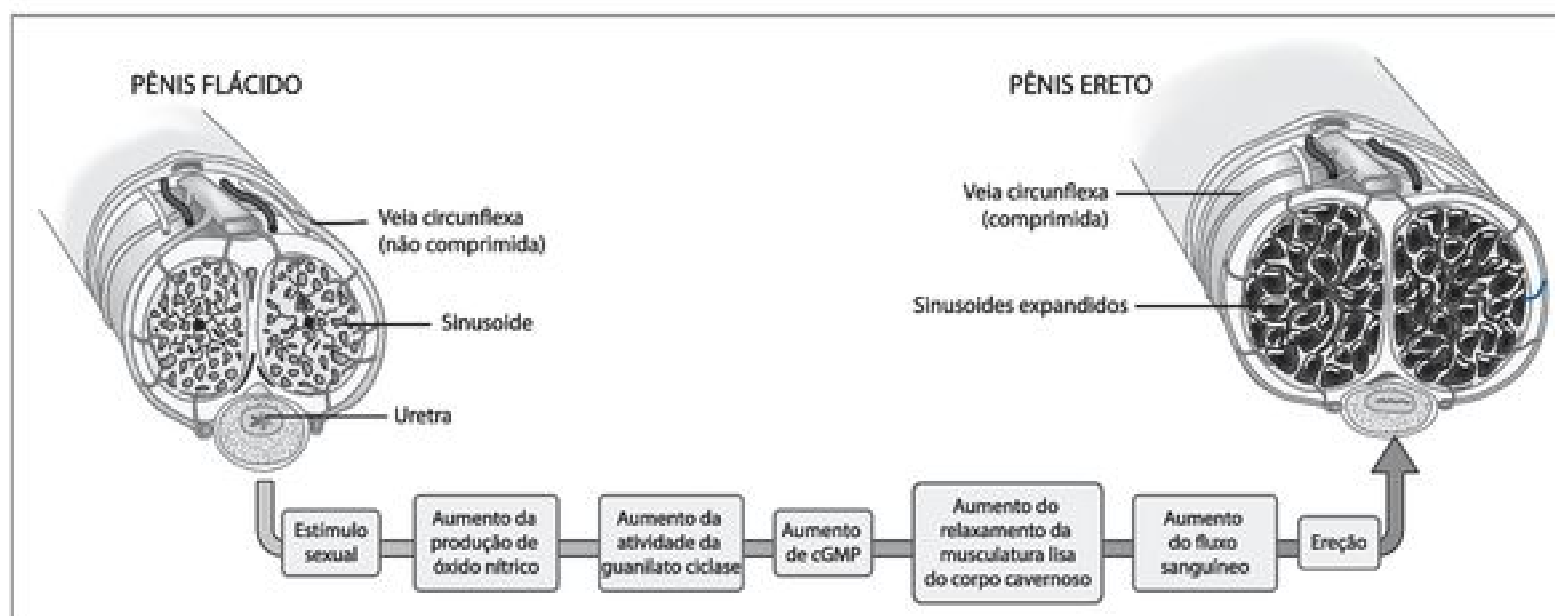


Figura 5. Mecanismo de ereção
Fonte: Harvey, 2008.

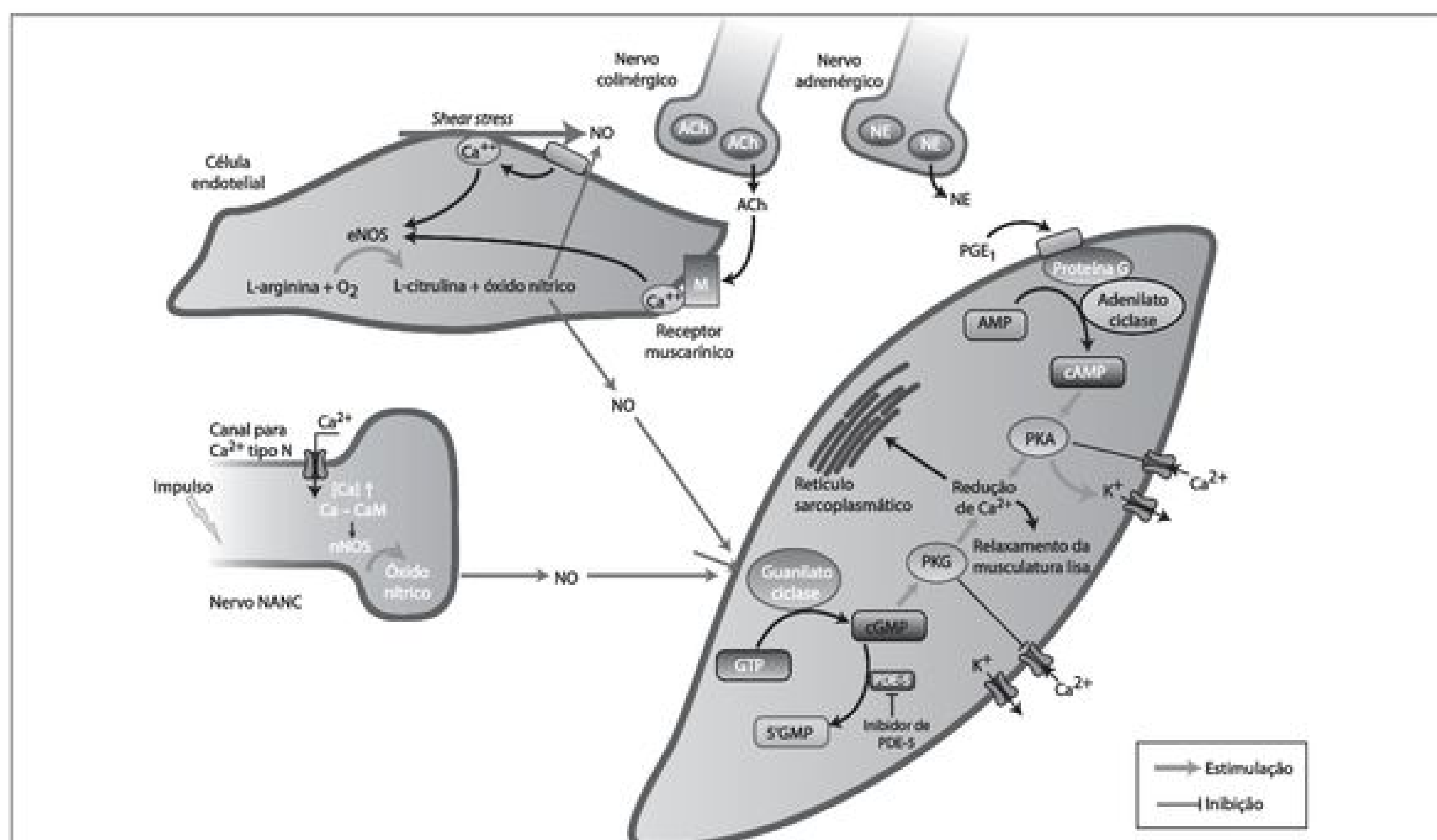


Figura 6. Mecanismos moleculares da ereção.
Fonte: Lasker et al., 2013.

destaque e menção por serem úteis quando o paciente apresentar comorbidades.

A histamina, por exemplo, quando injetada diretamente no corpo cavernoso, provoca ereção fisiológica de curta duração e com baixa incidência de priapismo. O mecanismo de ação ocorre por ligação a receptores H2 e, talvez, em H3. Deve-se mencionar que os mastócitos penianos aumentam na puberdade, por isso a histamina tem efeito no tratamento da disfunção erétil.

A prostaglandina E1 (alprostadil) causa ereção peniana quando administrada por vias intracavernosa e intrauretral. O mecanismo de ação é desconhecido, sendo talvez por aumento de cAMP. Atualmente, é utilizada apenas para diagnóstico ou em casos de falha terapêutica com as demais drogas. Há maior risco de priapismo.

Os inibidores da Rho-quinase (p.ex., fasudil) são drogas recentes, com possível uso na hipertensão arterial sistêmica. A Rho-quinase fosforila a MLC fosfatase, inativando-a, resultando em níveis maiores de MLC fosforilada, que promove contração do músculo liso e pênis não ereto. Ao inibir a Rho-quinase, aumentam-se os níveis de MLC fosfatase ativa, havendo níveis maiores de MLC, que promove relaxamento do músculo liso e ereção peniana. O sistema da Rho-quinase é universal nos vasos e é importante para manter a contratilidade do músculo liso, visto que o aumento dos níveis de cálcio intracelular é transitório (mais detalhes são descritos a seguir).

Antagonistas alfa1-adrenérgicos

A inervação adrenérgica libera norepinefrina que age tanto em receptores alfa1 como alfa2. Quando em alfa1 (principal), resulta no aumento dos níveis de cálcio intracelulares, que promoverá ativação da MLCK (*myosin-light-chain kinase*), que fosforila a miosina de cadeia leve, havendo contração do músculo liso e, consequentemente, não ereção. O sistema Rho-quinase participa desse processo, mantendo a contratilidade do músculo liso. Os receptores alfa2 inibem a adenilato ciclase.

Os antagonistas de receptores alfa1 são úteis no tratamento da DE, principalmente em pacientes idosos com HAS e prostatismo (hiperplasia prostática benigna), pois são drogas úteis no tratamento da HAS, auxiliam micção e reduzem crescimento de músculo liso prostático. Os principais exemplos de drogas são: fentolamina, fenoxibenzamina e prazosina. Administração é feita por via intracavernosa ou oral.

No caso de pacientes com HAS e DE, devem-se evitar diuréticos tiazídicos e beta-bloqueadores.

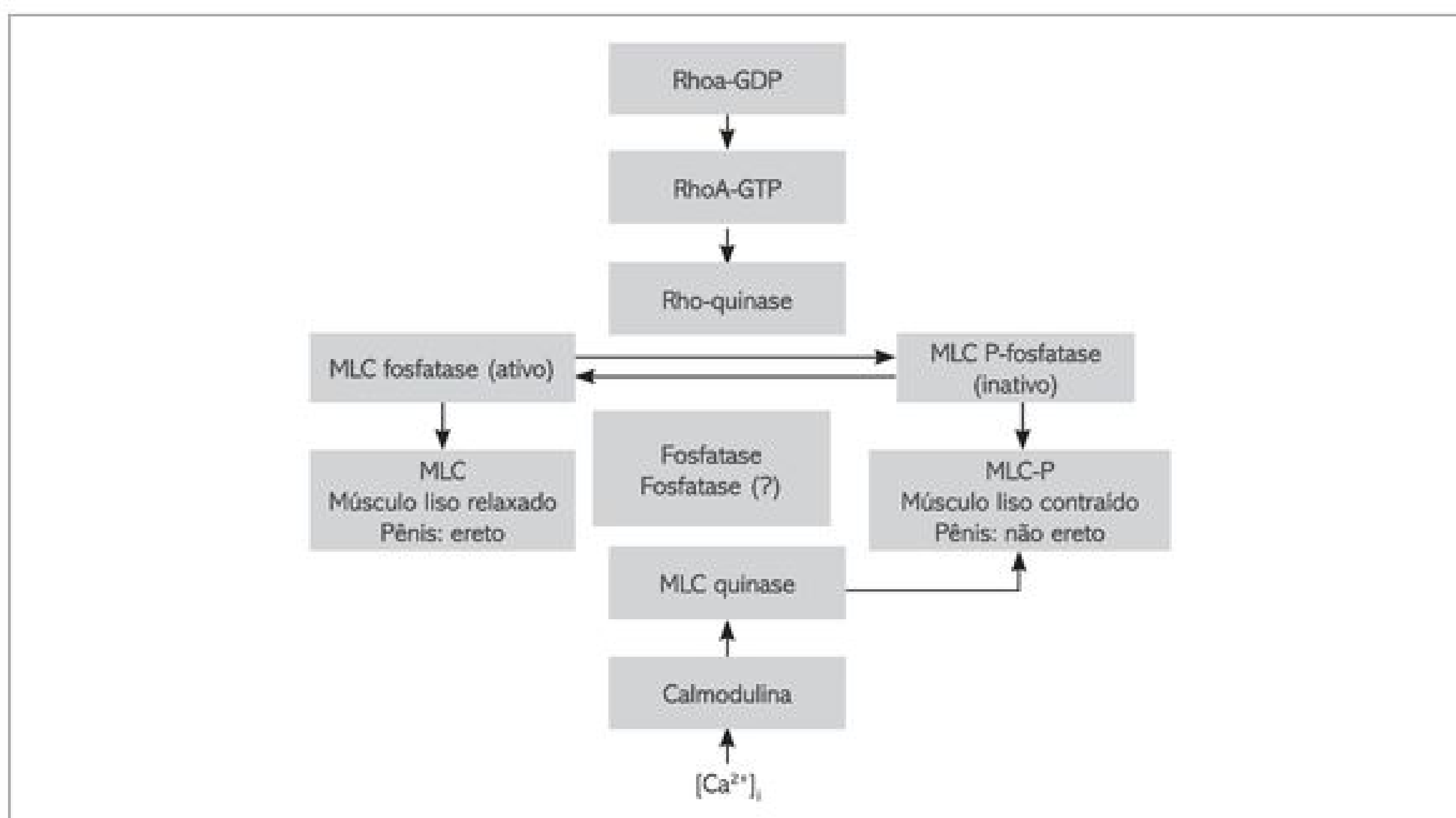


Figura 7. Ação do sistema da Rho-quinase na ereção peniana.
Fonte: adaptada de Decalueé et al., 2011.

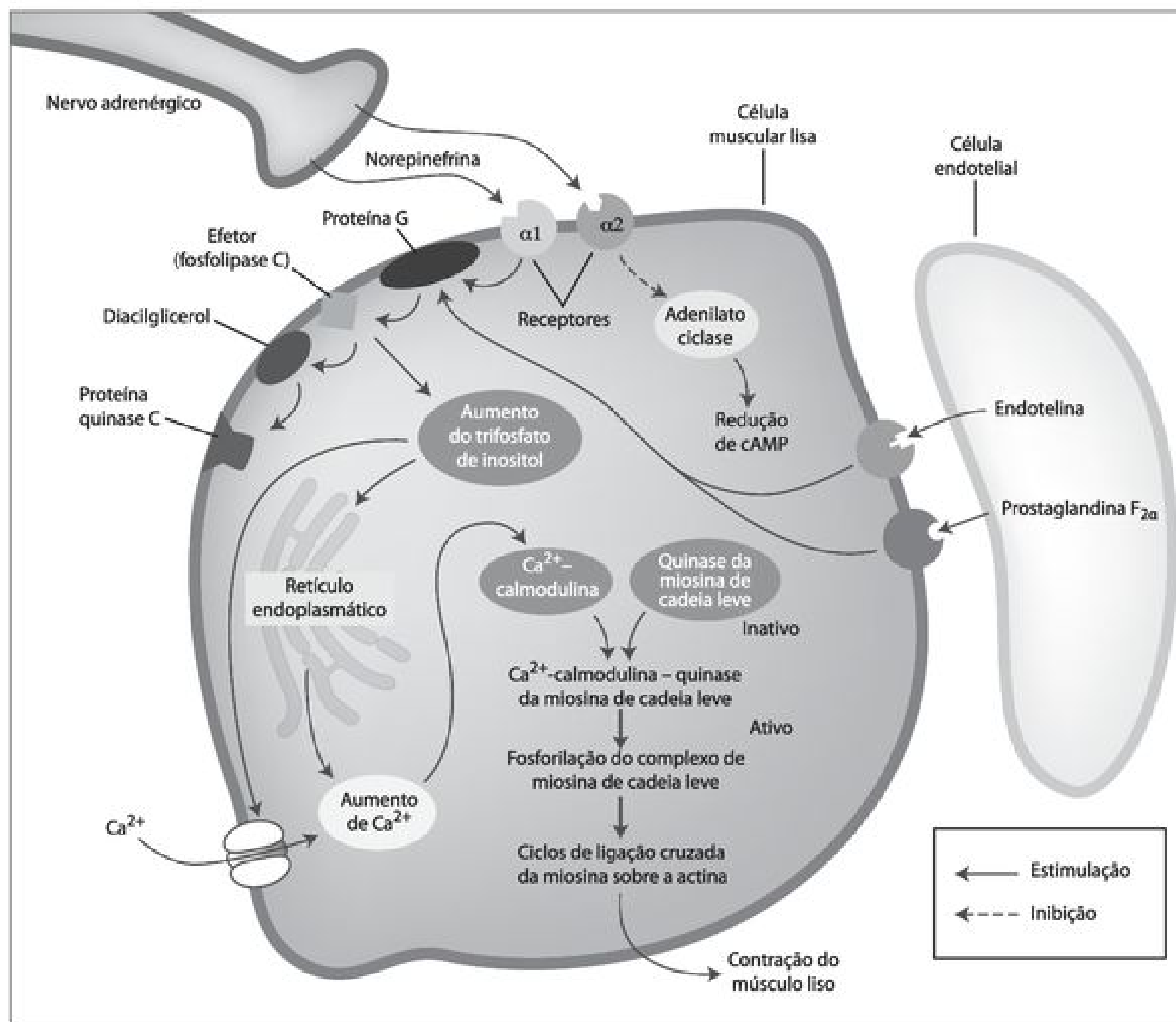


Figura 8. Efeito da norepinefrina, endotelina e $PGF_{2\alpha}$ na ereção peniana.
Fonte: Lue, 2000.

Inibidores da PDE5

A PDE5 é responsável pela degradação de cGMP, que é formado a partir do GTP pela enzima guanilato ciclase, ativada pelo NO liberado por terminais nitrérgicos do nervo cavernoso. Há vários inibidores da PDE5, com destaque para quatro drogas: sildenafila, vardenafila, tadalafila e lodenafila. Outras drogas, como papaverina e zaprinast, não são utilizadas atualmente por serem pouco específicas para a PDE5, agindo em outros locais.

O sildenafila (Viagra®) foi a primeira droga dessa classe e apresenta diferentes dosagens (25, 50 e 100 mg). O efeito eretogênico é atingido após a estimulação sexual, sendo que a droga atinge concentração máxima após 1 hora da administração e tem tempo de meia-vida de 4 a 5 horas. Deve ser ingerido em jejum, pois a alimentação reduz a biodisponibilidade da droga.

O vardenafila (Levitra®) apresenta diversas dosagens (5, 10, 20 e 40 mg) e tem maior potência e seletividade do que o sildenafil. Por apresentar forma sublingual, sua biodisponibilidade é maior (não requer jejum). Atinge a concentração máxima em 0,7 a 0,9 horas e tem tempo de meia-vida de 4 a 5 horas.

O tadalafila (Cialis®) apresenta diversas dosagens (10, 25, 50 ou 100 mg), atingindo concentração máxima em 2 horas e tempo de meia-vida longo, de 17,5 horas. Potencial eretogênico pode durar até 24 horas. A dosagem de 5 mg (Cialis Diário®) é utilizada para hiperplasia prostática benigna e deve ser administrada diariamente.

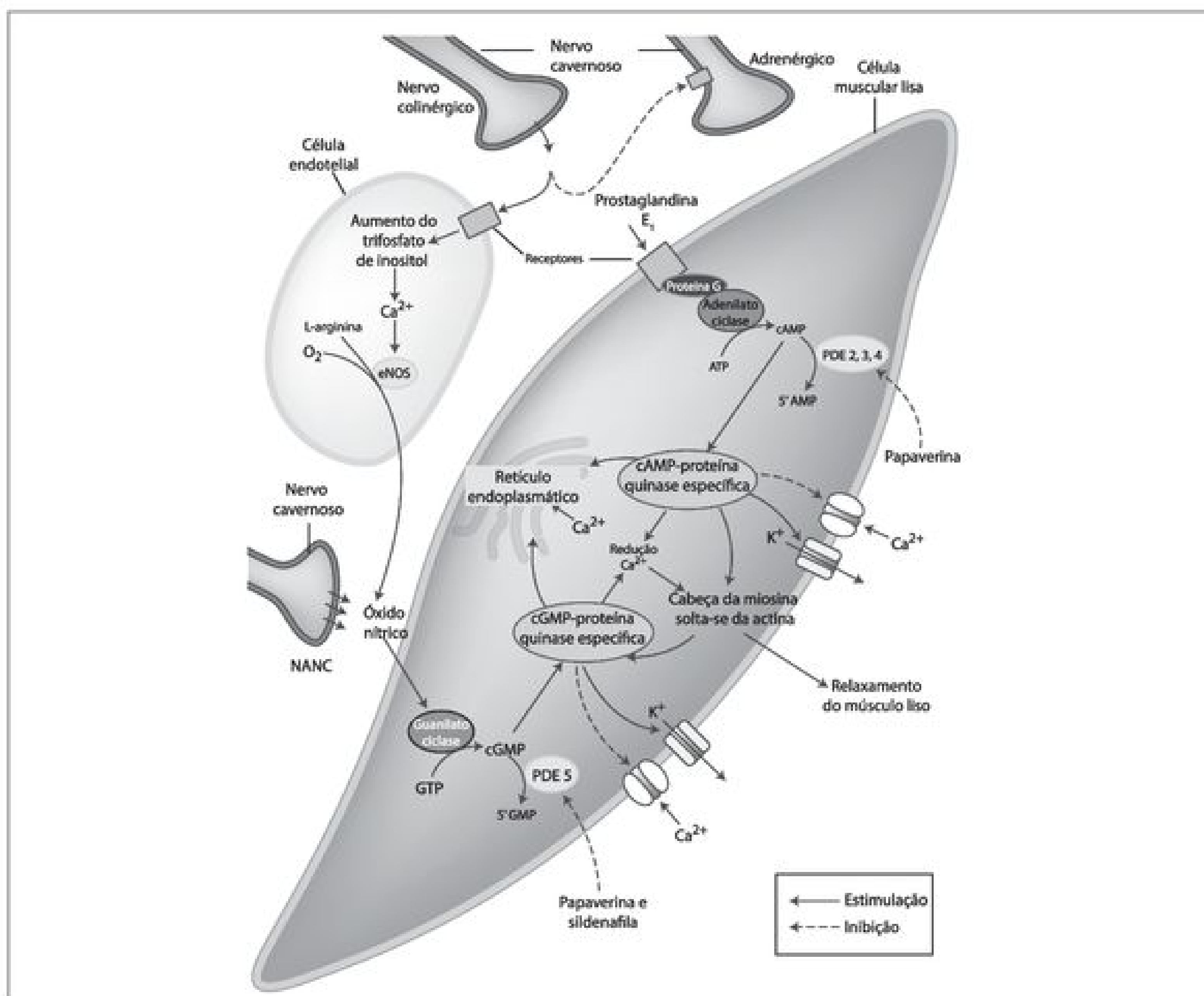


Figura 9. **Mecanismo de ação dos inibidores de PDE5.**
Fonte: Lue, 2000.

O lodenafila (Helleva®) apresenta maior biodisponibilidade com alimentos, ou seja, deve ser administrado juntamente com eles.

Os principais efeitos colaterais dessas drogas são: cefaleia, vertigem, rubor, priapismo, congestão nasal, visão anormal (ação em PDE6 da retina – mais associada ao sildenafila), mialgia (tadalafila) e lombalgia (ação em PDE11 – mais associada ao tadalafila). São contraindicados em pacientes que utilizam nitrovasodilatadores. Cardiopatias não são contraindicações, mas devem ser avaliadas. Importante: não causam dependência.

Atualmente, essas drogas têm sido utilizadas para outras patologias, como doenças coronarianas (vasodilatação moderada), insuficiência cardíaca (aumento do inotropismo e redução da hipertrofia cardíaca), edema agudo de pulmão e hipertensão pulmonar (relaxamento vascular com redução da proliferação e aumento da apoptose de músculo liso de artérias). A única diferença encontra-se na dose e no nome comercial para não causar possível constrangimento ao paciente.

Ativadores da guanilato ciclase

As drogas ativadoras da guanilato ciclase são utilizadas quando a terapia com inibidores da PDE5 falham. Uma possível causa de falha é a neuropatia (p.ex., pacientes diabéticos), situação em que não há estímulo pelo NO. Exemplos: BAY 41-2272, BAY 58-2667 (cinaciguat). São drogas promissoras para serem utilizadas também na insuficiência cardíaca aguda e na hipertensão pulmonar.

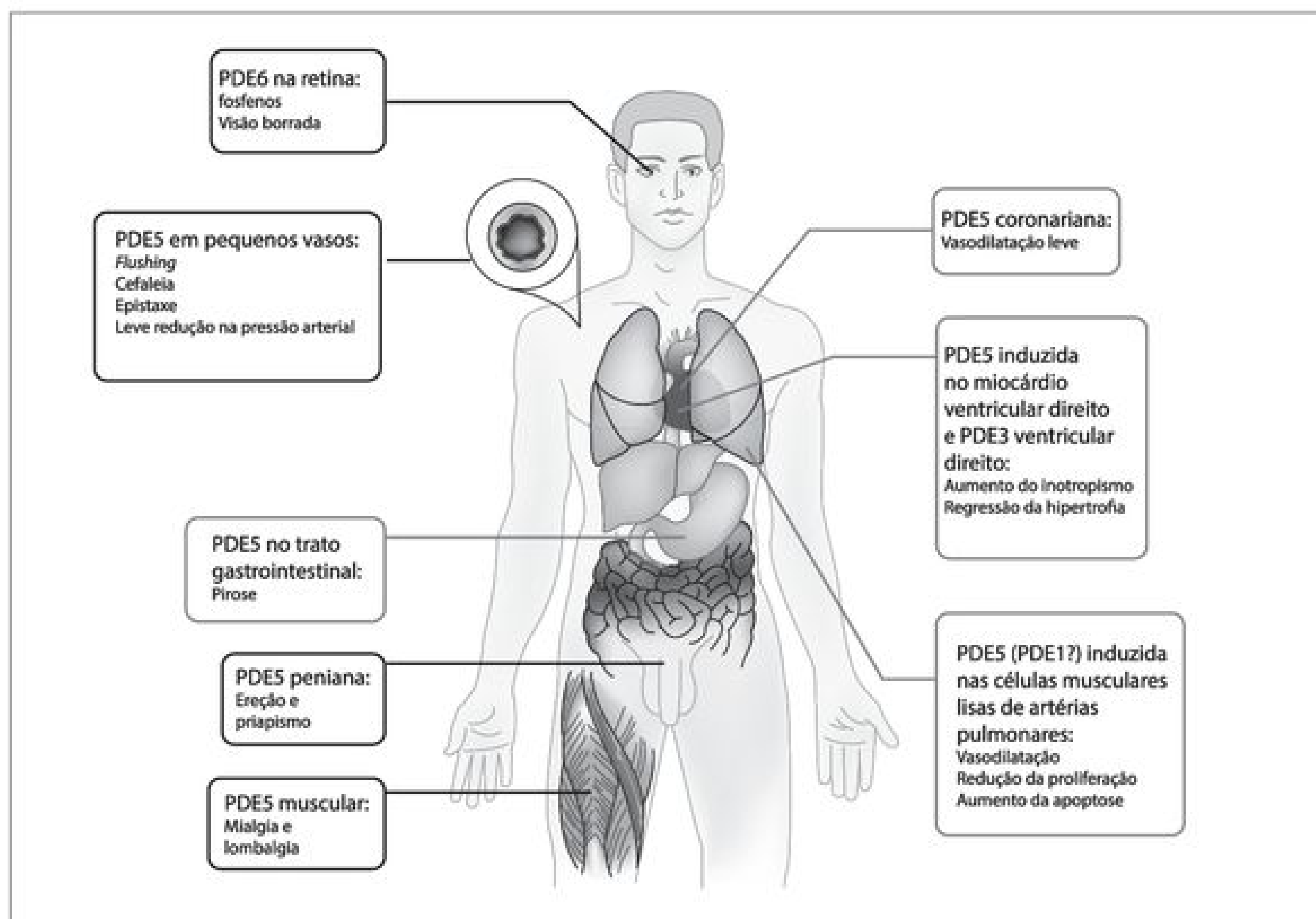


Figura 10. **Efeitos de PDE em vários órgãos.**
Fonte: Archer e Michelakis, 2009.

Tabela 2. **Conduta em relação à disfunção erétil conforme risco cardiovascular**

Risco	Tratamento recomendado
Baixo – doença coronariana assintomática	Uso possível de inibidor de PDE5
Indeterminado – doença coronariana sintomática	Avaliação por cardiologista
Alto – angina instável	Estabilização por cardiologista

Fonte: McVary, 2007.

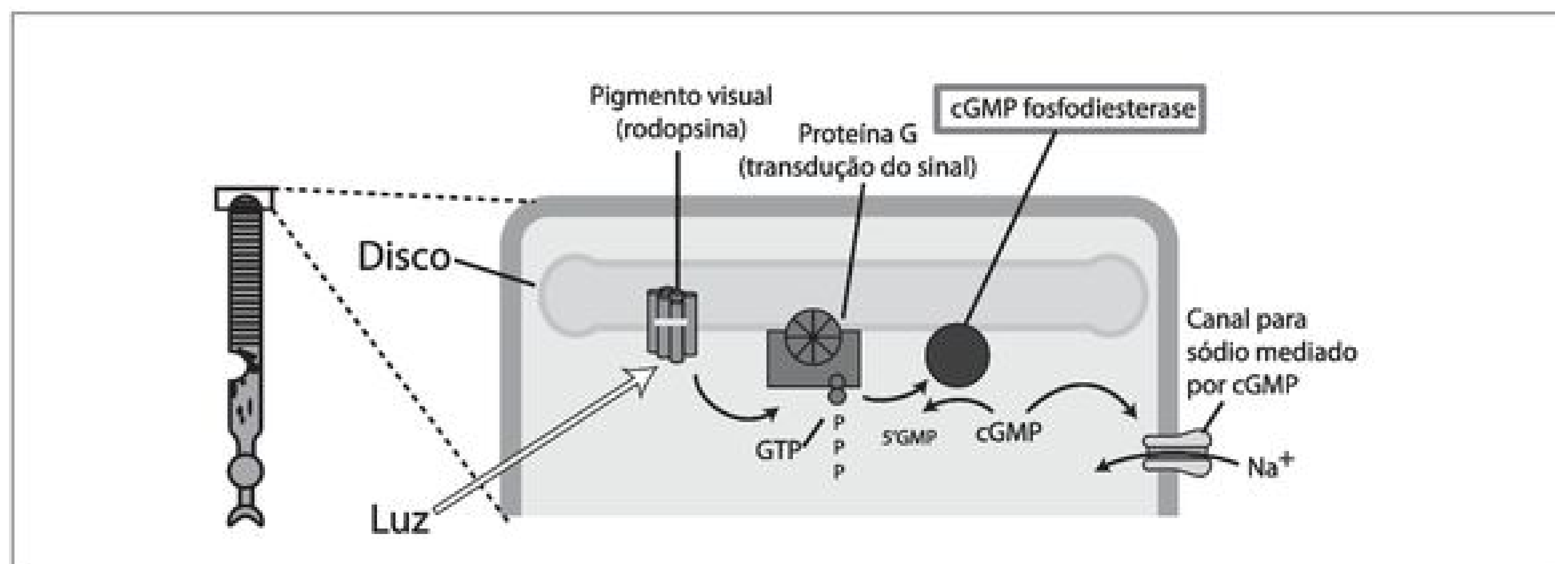


Figura 11. **Fosfodiesterase retiniana.**
Fonte: adaptada de Kandel et al.

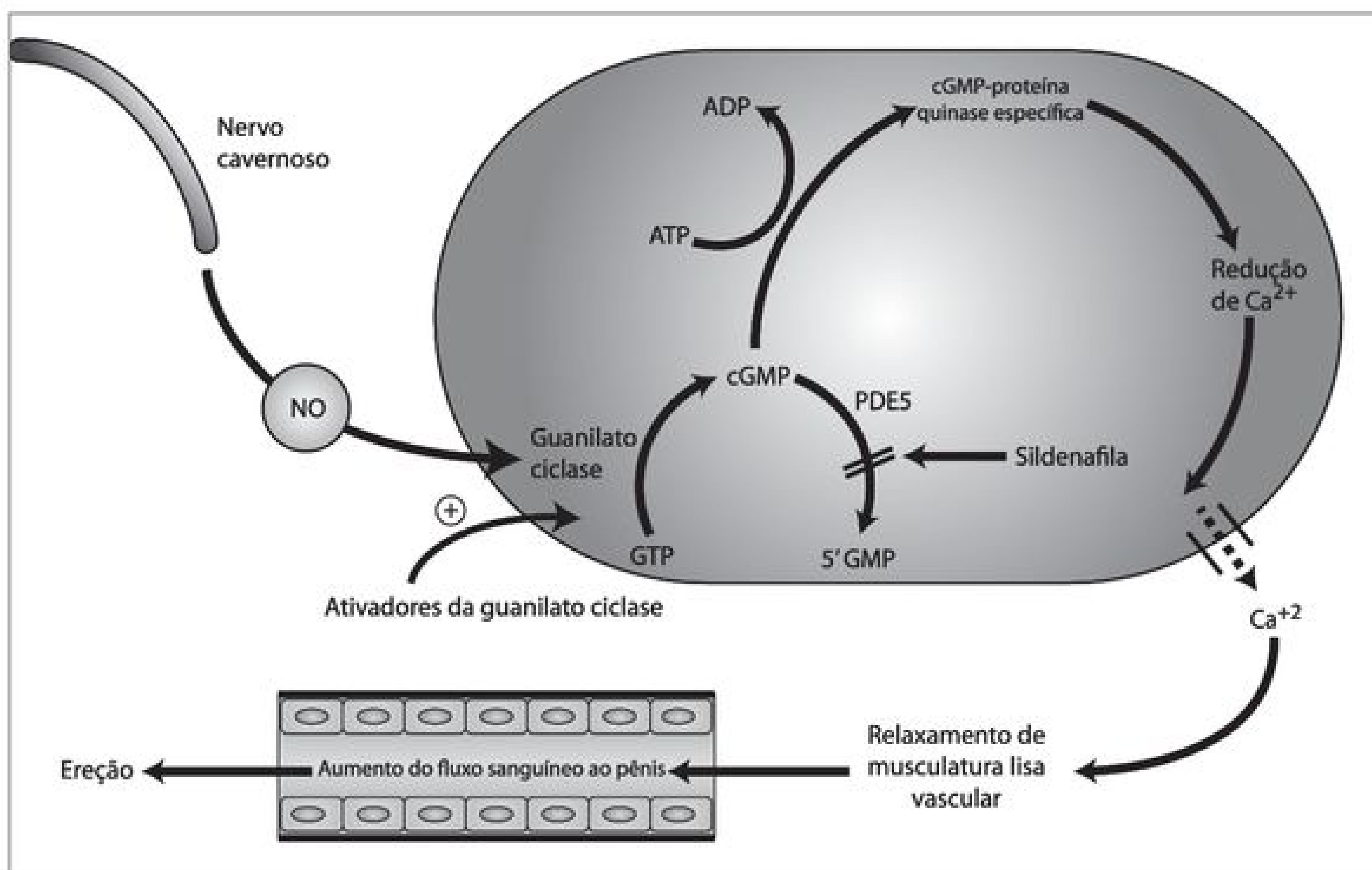


Figura 12. **Mecanismo de ação dos ativadores de guanilato ciclase.**
Fonte: Rotella, 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodisterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2009; 361:1864-71.
2. Decalueé K, et al. New therapeutics for the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2011;8:3271-90.
3. Goldstein I. Male sexual circuitry. Sci Am 2000; 283(2):70-5.
4. Harvey RA. Pharmacology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott's illustrated reviews, 2008.
5. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles of neural sciences. 4.ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
6. Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology 2013;28:262-9. doi:10.1152/physiol.00001.2013.
7. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000; 342(24):1802-13.
8. McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2007; 357(24):2472-81.
9. Rotella DP. Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(9):674-82.

49

TRATAMENTO DAS CEFALEIAS

INTRODUÇÃO

Cefaleia, dor de cabeça difusa não restrita à área de um nervo, é um sintoma bastante comum – cerca de 90% de todos os adultos sentirão cefaleia ao longo de suas vidas, e mais do que 75% das crianças reportarão cefaleias significativas até os 15 anos de idade. A cefaleia pode ser causada por diversas anormalidades, mas geralmente é um distúrbio primário, como cefaleia tensional, enxaqueca e em salvas. Em relação às causas secundárias, há diversas opções, como: infecções sistêmicas, trauma, distúrbios vasculares, tumores cerebrais, etc. Alguns sintomas sugerem um distúrbio mais grave: "pior cefaleia da vida", piora ao longo de dias ou semanas, alterações ao exame neurológico, febre ou sinais sistêmicos não explicáveis, vômitos precedentes à cefaleia, dor induzida por tosse ou que atrapalha o sono, doenças sistêmicas conhecidas (p.ex., neoplasia), início do quadro em extremos de idade e dor associada a alterações locais (p.ex., região da artéria temporal).

O diagnóstico da cefaleia é eminentemente clínico, embora possam ser utilizados exames complementares em algumas situações, como as citadas anteriormente. Aqui, são abordados apenas quatro tipos de cefaleias: enxaqueca (cefaleia hemicraniana), cefaleia tensional, cefaleia em salvas (*cluster headache*) e arterite temporal.

CEFALEIA HEMICRANIANA

A cefaleia hemicraniana, antigamente chamada de enxaqueca e conhecida como *migraine* em inglês, em geral é unilateral, de moderada a intensa, de caráter pulsátil ou latejante, que piora com a atividade física e impede a pessoa de realizar suas atividades diárias, além de ser associada a náusea e vômito e acompanhada por fotofonofobia. A cefaleia pode ocorrer a qualquer momento, persistir de 4 a 72 horas e ser precedida por aura (sintoma neurológico focal que pode ser visual, sensorial ou motor) – o mais comum é ausência de aura. É mais comum em mulheres do que em homens; antes da puberdade, sua incidência é a mesma, a idade preferencial é de 25 a 55 anos e é mais prevalente em caucasianos. Possíveis comorbidades: epilepsia, acidente vascular cerebral (AVC), depressão, ansiedade, infarto agudo do miocárdio (IAM), forame oval patente, síndrome de Raynaud, síndrome do intestino irritável e distúrbios de dor, como fibromialgia. Menstruação e ovulação podem aumentar a frequência da cefaleia hemicraniana.

Há três teorias para esse tipo de cefaleia: vascular (de Wolff), cerebral (neurogênica) e da inflamação. A teoria vascular de Wolff, a mais antiga, pressupõe vasoconstrição intracerebral inicial seguida de vasodilatação extracerebral; a aura seria sintoma da

Tabela 1. Diagnósticos diferenciais de cefaleia

Tipo de cefaleia	Genética	Epidemiologia	Características	Duração	Sintomas associados
Cefaleia hemicraniana (enxaqueca)	Complexa, usualmente com história familiar	Mais frequente em mulheres	Unilateral, bilateral, moderada a severa, latejante, piora com atividade física	Horas a dias	Fotofobia, fonofobia, náusea e/ou vômito
Cefaleia tensional	Usualmente história familiar	Igual frequência em homens e mulheres	Dor em aperto, bilateral, leve a moderada, melhora com atividade	Horas a dias	Sem náusea ou vômitos, pode ter foto ou fonofobia, mas não ambos
Cefaleia em salvas	Pode ter história familiar	Mais frequente em homens	Unilateral	Minutos a horas	Ptose palpebral ipsolateral, miose, rinorreia, edema, lacrimejamento

Fonte: Goldman e Schafer.

vasoconstrição, e a vasodilatação seria responsável pela cefaleia latejante – infelizmente, alguns estudos evidenciam que há parcialmente relação entre fluxo cerebral e fases da aura, sendo que ela até coincide com a vasoconstrição, mas a dor inicia-se durante o hipofluxo cerebral.

A teoria neurogênica postula que, sob determinadas condições, estímulos nocivos (p.ex., aumento dos níveis de potássio extracelular) provocam uma sequência de ondas lentas (2 a 3 mm/s) de inibição de neurônios corticais, chamada de depressão cortical alastrante. Essa teoria explica muito bem a aura, onda que se inicia no córtex occipital, explicando os sintomas visuais da aura, mas não a cefaleia *per se*. A teoria da inflamação afirma que a dor se origina e circula pelo nervo trigêmeo, que tem terminações nervosas sensitivas em meninges e vasos. Neuropeptídios como CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) e substância P participariam como indutores da inflamação (inflamação neurogênica), assim como a serotonina. A serotonina (5-HT) tem papel importante nessa teoria, pois durante a crise a excreção de ácido 5-indolacético (principal metabólito da 5-HT) está aumentada, receptores 5-HT1 e 5-HT2 estão presentes no sistema nervoso central (SNC) e nos vasos, e agonistas e antagonistas serotoninérgicos interferem na enxaqueca.

Especificamente em relação à serotonina, é necessário lembrar que ela possui ao menos 7 receptores e que cada um deles apresenta subdivisões. Por exemplo, o receptor do tipo 1 apresenta os subtipos A, B, D, E e F, assim como o receptor do tipo 2 apresenta

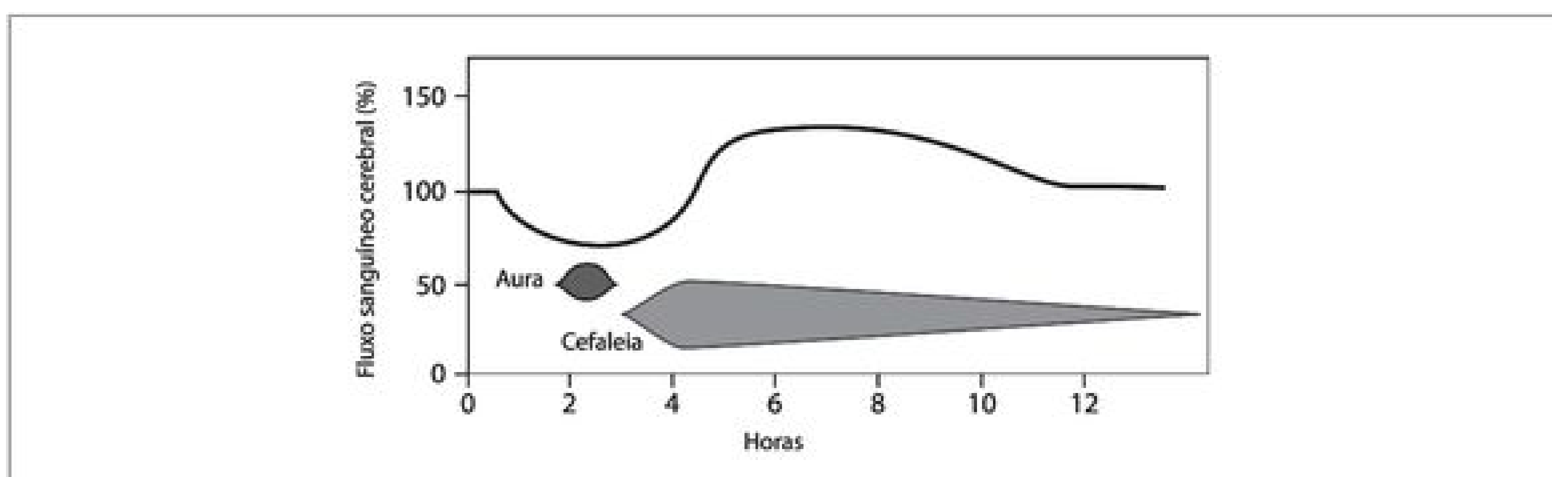


Figura 1. Fluxo sanguíneo cerebral durante a enxaqueca.
Fonte: Rang et al., 2012.

os subtipos A, B e C. A Tabela 2 resume o efeito da ativação de alguns receptores.

A terapia da cefaleia hemicraniana baseia-se nesses aspectos fisiopatológicos e divide-se basicamente em tratamento não farmacológico e farmacológico, sendo este último subdividido em tratamento da crise e profilaxia. Em relação ao tratamento não farmacológico, é importante identificar e evitar possíveis desencadeantes da crise (p.ex., café, chocolate, álcool, tabaco, conservas ricas em nitrato, molho shoyu, etc.). Mudanças de hábitos de vida, como dieta saudável, atividade física regular e padrão de sono regular, e medidas como acupuntura mostraram alguns resultados favoráveis no tratamento da enxaqueca.

Tratamento da crise

A crise de enxaqueca é algo que atrapalha as atividades diárias e pode durar muitas horas e trazer diversos desconfortos, como náuseas, vômitos e fotofonofobia. Dessa forma, seu tratamento deve ser rápido e eficaz, o que é chamado de tratamento abortivo. O

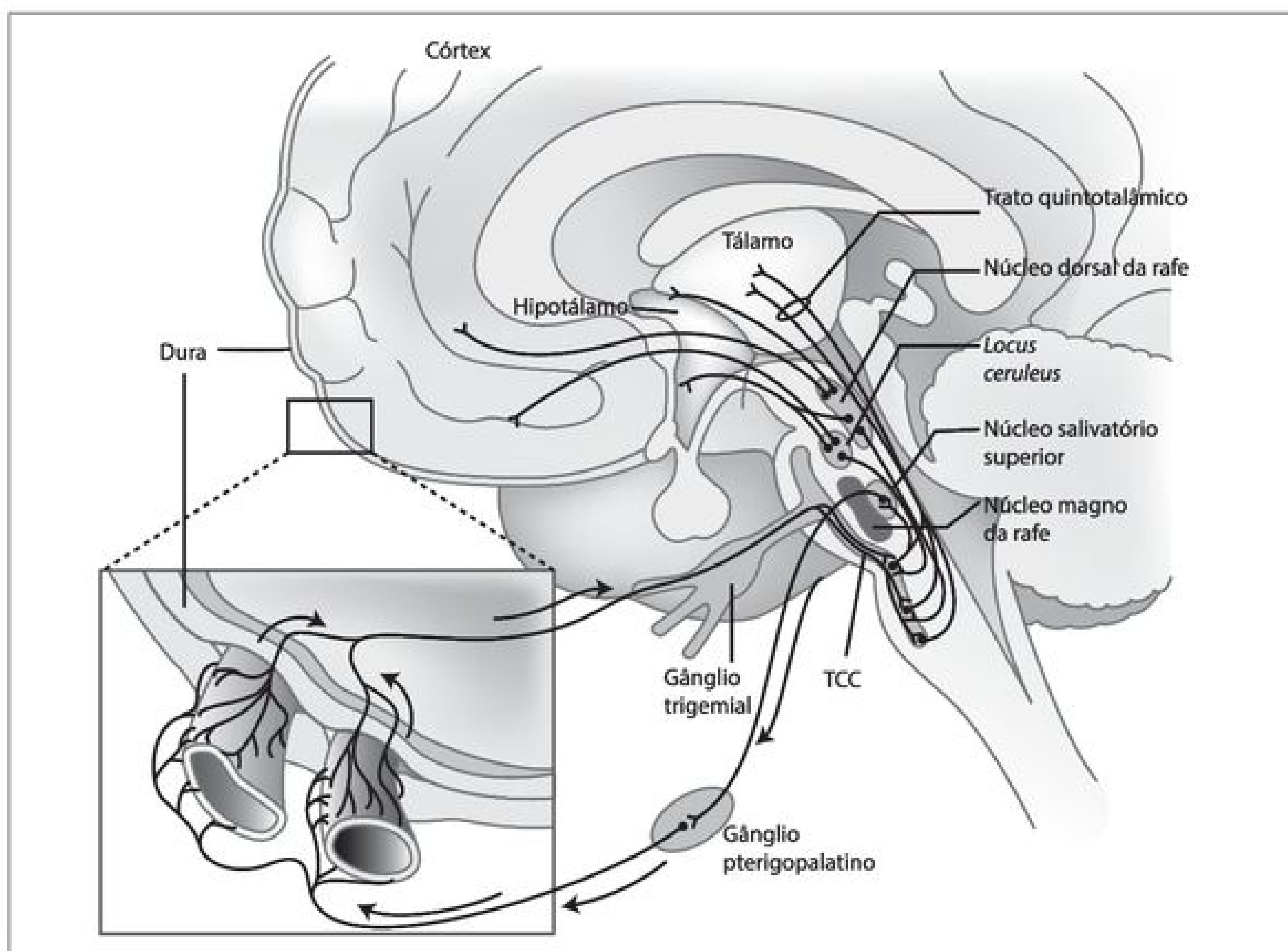


Figura 2. Teoria da inflamação.
Fonte: Londo DL et al.

Tabela 2. Subtipos de receptor 5-HT

5-$HT_{1A,B,D,E,F}$	Redução de cAMP, aumento da abertura de canais para potássio
5-$HT_{2A,B,C}$	Aumento de IP3 e DAG
5-HT_{3}	Canal iônico
5-$HT_{4,6,7}$	Aumento de cAMP

Fonte: Golan e Tashjian Jr., 2012.

tratamento pode ser simples, utilizando drogas orais, ou até mesmo utilizar drogas parenterais. As drogas utilizadas na crise são: anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos simples, agonistas de receptor 5-HT1B/1D (triptanos) e antagonistas de receptor dopaminérgico.

Ácido acetilsalicílico, dipirona e acetaminofeno interferem na síntese de prostaglandinas, protagonistas da inflamação e gênese da dor. O acetaminofeno pode ou não estar associado a opioides (p.ex., codeína e butorfanol) ou à cafeína. Outros anti-inflamatórios como naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco e ácido tolfenâmico podem ser utilizados. Os agonistas 5-HT1B/1D (triptanos), sumatriptano e zolmitriptano são ótimas drogas para o tratamento da crise e com poucos efeitos colaterais, promovendo, raramente, vasoconstrição coronariana. Por fim, os antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida (Plasil®) e clorpromazina (antipsicótico típico) podem ser utilizados.

Tratamento profilático

Pacientes com muitas crises ou crises de difícil controle com o tratamento abortivo são bons candidatos à terapia profilática. O mecanismo de profilaxia dessas drogas ainda não é totalmente conhecido, e a determinação da dose é complexa, pois devem-se considerar efeitos colaterais com benefícios da profilaxia. Devem ser administradas diariamente, e o paciente precisa ser avisado que o efeito demora de 2 a 12 semanas para ocorrer. As drogas utilizadas na profilaxia são: beta-bloqueadores (propranolol ou timolol); anticonvulsivantes (valproato, topiramato ou gabapentina); bloqueadores de canais para cálcio (verapamil), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina ou imipramina), inibidores da MAO (fenelzina – é preciso cuidado com alimentos que contenham tiramina, descongestionantes nasais e meperidina), antagonistas de receptores 5-HT2A (pizotifeno, cipro-heptadina e ergotamina/metisergida – associada a

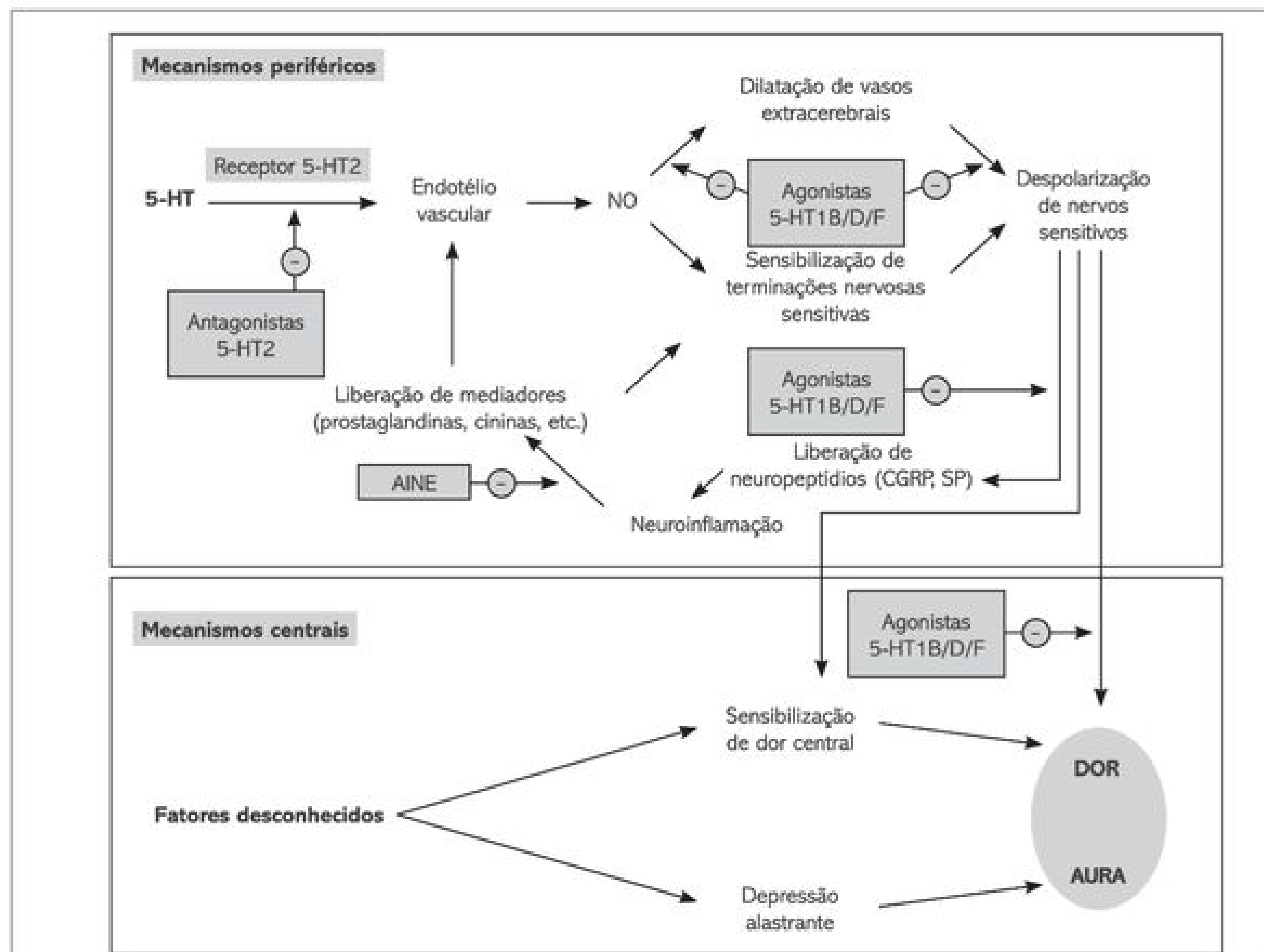


Figura 3. Alvos de drogas no tratamento abortivo.
Fonte: Rang et al., 2012.

Tabela 3. Triptanos – formulações e doses

Princípio ativo	Formulações	Doses	Dose máxima diária
Sumatriptano	Tabletes	25 mg, 50 mg, 100 mg	200 mg (Estados Unidos)
	Spray nasal	5 mg, 20 mg	40 mg
	Injeção subcutânea	4 mg, 6 mg	12 mg
	Supositórios	25 mg	50 mg
Zolmitriptano	Tabletes	2,5 mg, 5 mg	10 mg (Estados Unidos)
	Cápsulas orais	2,5 mg, 5 mg	10 mg
	Spray nasal	5 mg	10 mg
Rizatriptano	Tabletes	5 mg, 10 mg	30 mg
	Cápsulas orais	5 mg, 10 mg	30 mg
Naratriptano	Tabletes	1 mg, 2,5 mg	5 mg
Almotriptano	Tabletes	6,25 mg, 12,5 mg	25 mg
Frovatriptano	Tabletes	12,5 mg	25 mg
Eletriptano	Tabletes	20 mg, 40 mg	80 mg

Fonte: adaptada de Tepper e Spears, 2009.

Tabela 4. Fármacos utilizados no tratamento abortivo

Princípio ativo	Dose (mg)	Comentário
Ácido acetilsalicílico (AAS)	1.000 (VO)	Efeitos gastrointestinais
	1.000 (EV)	Risco de sangramento
Ibuprofeno	200 a 800	Efeitos similares aos do AAS
Naproxeno	500 a 1.000	Efeitos similares aos do AAS
Diclofenaco	50 a 100	Efeitos similares aos do AAS
Paracetamol	1.000 (VO)	Atenção ao fígado e rim
Dipirona	1.000 (VO) 1.000 (EV)	Atenção à medula
Metoclopramida	10 a 20 (VO) 20 (supositório) 10 (intramuscular, EV, subcutâneo)	Discinesia tardia; contraindicada na infância e durante a gestação
Domperidona	20 a 30 (VO)	Menos efeitos colaterais do que a metoclopramida; pode ser utilizado em crianças

Fonte: adaptada de Evers et al., 2009.

fibrose de válvula cardíaca e fibrose retroperitoneal quando utilizada por mais de 6 meses; seu uso deve ser monitorado e, se possível, evitado).

CEFALEIA TENSIONAL

A cefaleia tensional é caracterizada por ser bilateral, não associada a náusea e vômito, podendo ocorrer foto ou fonofobia (mas não ambos), sem agravo durante as atividades físicas, de intensidade leve a moderada, em pressão ou aperto, com duração de minutos a dias. O mecanismo fisiopatológico não está esclarecido, mas acredita-se que haja possíveis contraturas musculares (pontos miofasciais). O tratamento é feito com analgésicos, como acetaminofeno, aspirina e outros anti-inflamatórios; inibidores seletivos de recaptura de serotonina (fluoxetina, sertralina, escitalopram, etc.). A utilização de anti-inflamatórios por mais de 3 dias por semana pode agravar o quadro. Quando a cefaleia tensional for crônica, amitriptilina pode ser utilizada.

Tabela 5. Medicações profiláticas para cefaleia

Droga	Uso	Dosagem	Efeitos colaterais	Contraindicações/ cuidados
Beta-bloqueadores (p.ex. propranolol, nadolol, timolol)	Enxaqueca, pacientes hipertensos	20 a 80 mg, pode-se aumentar	Letargia, depressão	Asma, hipotensão
Antagonistas de canal para cálcio (p.ex. verapamil, anlodipino)	Cefaleia em salvas, hipertensão arterial	Verapamil, 120 a 480 mg/dia	Hipotensão	Edema de membros inferiores
AINE (p.ex. naproxeno, ibuprofeno)	Enxaqueca, cefaleia tensional	Naproxeno, 200 a 600 mg/dia Ibuprofeno, 600 a 600 mg/dia	Gastrointestinal	Úlceras, sensibilidade, alergia
	Hemicrania paroxística, hemicrania contínua	25 mg	Gastrointestinal	Úlceras
Antidepressivos tricíclicos (p.ex. amitriptilina, imipramina)	Enxaqueca, cefaleia tensional, insônia	10 a 25 mg	Xerostomia, hipotensão ortostática	Sensibilidade à droga
Anticonvulsivantes (p.ex. topiramato, valproato)	Enxaqueca, cefaleia em salvas	Topiramato, 25 a 50 mg Valproato, 200 a 250 mg	Topiramato: perda de peso, nefrolitíase, hipertensão intraocular; valproato: ganho de peso	Gravidez

Fonte: Goldman e Schafer.

CEFALEIA EM SALVAS

A cefaleia em salvas é um tipo de distúrbio autonômico trigeminal. É mais comum em homens magros com idade superior a 50 anos, associação com ingesta alcoólica e tabagismo, apresentando dor unilateral orbital, supraorbital e/ou temporal muito intensa, de forma que o paciente tende a mexer-se exaustivamente ou esfregar a face para aliviar a dor. A duração varia de 15 a 180 minutos, apresentando irritação conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, sudorese facial e na testa, miose, ptose palpebral e edema de pálpebra. A frequência das crises varia de uma a até oito vezes por dia e, em geral, ocorre em épocas específicas do ano.

A fisiopatologia provável se dá por ativação parassimpática ipsolateral, o que explica a hiperemia conjuntival, o lacrimejamento, a congestão nasal, a rinorreia e a disfunção simpática como ptose palpebral. Acredita-se que a cefaleia em salva seja uma desordem que envolva o marca-passo neuronal central na região do hipotálamo posterior.

O tratamento da crise é feito com inalação de oxigênio 100% de 7 a 12 L/min por 15 a 20 minutos. Triptanos podem ser utilizados e, em geral, reduzem a duração da crise. O tratamento preventivo é feito com glicocorticosteroides orais ou metisergida por tempos curtos; ergotamina pode ser utilizada 1 a 2 horas antes de um ataque esperado, porém, o paciente deve ser educado em relação aos sintomas de ergotismo (vômitos, dor, cianose e parestesias); lítio também pode ser utilizado na forma crônica da doença; verapamil aparenta ser a droga de escolha na prevenção; outras drogas utilizadas na prevenção são topiramato, gabapentina e melatonina.

ARTERITE TEMPORAL

A arterite temporal é uma vasculite crônica de vasos de calibre médio e grande. A idade média ao diagnóstico é ao redor dos 72 anos, e a doença raramente afeta pacientes antes dos 50 anos. Nos indivíduos com idade superior a 50 anos, a prevalência é de 1 a cada 500. Embora seja uma doença sistêmica, o principal acometimento ocorre nos vasos da região craniana (temporal). A pior complicação da arterite temporal é a perda de visão. A suspeita diagnóstica deve ocorrer em

Figura 4. **Fisiopatologia da cefaleia em salvas.**
Fonte: May, 2005.

Tabela 6. **Profilaxia da cefaleia em salvas**

A curto prazo	A longo prazo
Prednisona 1 mg/kg até 60 mg	Verapamil 160 a 960 mg/dia
Metisergida 3 a 12 mg/dia	Lítio 400 a 800 mg/dia
	Metisergida 3 a 12 mg/dia
Verapamil 160 a 960 mg/dia	Topiramato 100 a 400 mg/dia
Injeção do nervo grande occipital	Gabapentina 1.200 a 3600 mg/dia
	Melatonina 9 a 12 mg/dia

Fonte: Londo et al.

pacientes acima de 50 anos com novo tipo de cefaleia, distúrbios visuais abruptos, sintomas de polimialgia reumática, claudicação de mandíbula, febre ou anemia sem explicação, elevada velocidade de hemossedimentação (VHS) ou PCR. Ao diagnóstico, o tratamento deve ser imediato com glicocorticosteroide em doses elevadas para evitar complicações (40 a 60 mg por dia no primeiro mês com redução da dose até 2 anos; se houver perda de visão, 1.000 mg diários de metilprednisolona por 3 dias) e recomenda-se a utilização de AAS em dose baixa (81 a 100 mg) para reduzir o risco de perda de visão, ataques isquêmicos transitórios e outras patologias trombóticas. A biópsia de artéria temporal deve ser feita mesmo após iniciada a terapia com glicocorticosteroide para se confirmar o diagnóstico. Outros exames como ressonância magnética nuclear, angiografia, PET e ultrassonografia Doppler podem ser úteis. O uso de misoprostol ou inibidor de bomba de próton pode ser útil para se evitar úlceras gástricas decorrentes do uso de glicocorticosteroides e AAS.

BIBLIOGRAFIA

1. Evers S, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology. 2009; 16:968-81.
2. Golan DE, Tashjian Jr AH. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24.ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
4. Loder E. Triptan therapy in migraine. N Engl J Med 2010; 363(1):67-70.
5. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
6. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet. 2005; 366:843-55.
7. Nitrini R, Bacheschi LA. A neurologia que todo médico deve saber. São Paulo: Atheneu, 2003.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7.ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
9. Rapoport AM. What happens to the old headache medicines? Headache 2012; 52(4):701-6.
10. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. Neurol Clin. 2009; 27:429-43.
11. Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine. Neurol Clin. 2009; 27:417-27.

50

FARMACOLOGIA GERIÁTRICA

INTRODUÇÃO

À medida que se envelhece, ocorrem alterações fisiológicas e farmacocinéticas. Embora as alterações sejam várias, do ponto de vista farmacológico, apenas algumas alterações fisiológicas merecem destaque: redução da circulação e dos neurotransmissores, que diminuem os reflexos, sendo a hipotensão ortostática bastante comum no idoso. A Figura 1 ilustra alguns dos principais problemas encontrados nos pacientes idosos.

Do ponto de vista farmacocinético, é necessário abordar alterações na absorção, na distribuição, no metabolismo e na excreção. A absorção está diminuída no idoso por redução da acidez, mas isso não tem significado clínico (para efeitos práticos, não há alteração na absorção). Para lembrar: as drogas, em

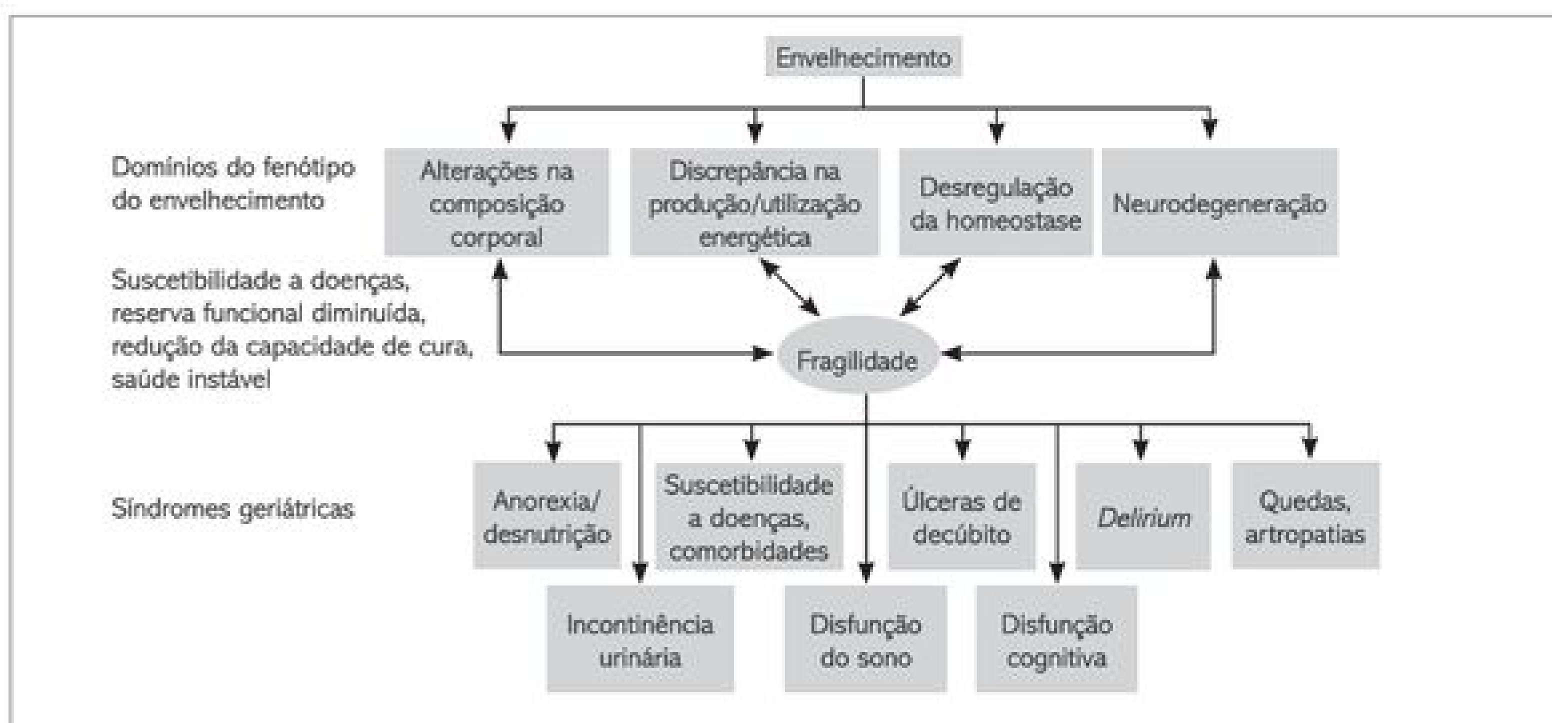


Figura 1. Alterações decorrentes do envelhecimento.
Fonte: Londo et al.

sua maioria, são eletrólitos fracos, ou seja, são ácidos ou bases fracas e, dependendo do pH, estão na forma ionizada (polar) – não passam pela membrana lipídica – e na forma não ionizada/molecular (apolar).

O volume de distribuição

$$Vd = \frac{\text{dose}}{\text{concentração plasmática}} = \frac{Q}{C_p}$$

está diminuído no idoso em decorrência da redução do compartimento hídrico e, consequentemente, da redução da volemia. Dessa forma, para uma mesma dose Q de droga, a concentração plasmática C_p será maior. Há também diminuição de albumina circulante e, como diversas drogas circulam ligadas a proteínas (em especial à albumina), há aumento da fração livre. Conclusão: no indivíduo geriátrico, a C_p é maior do que no jovem – é preciso ter cuidado com efeitos tóxicos, principalmente em drogas que apresentem baixo índice terapêutico.

Em relação ao metabolismo, diversas enzimas estão diminuídas no idoso. As enzimas antioxidantes (glutationa peroxidase, catalase e superóxido dismutase) são responsáveis pela eliminação de radicais livres, e sua menor expressão talvez explique a maior incidência de infartos, neoplasias, etc. Outras enzimas, com destaque às que metabolizam drogas, estão diminuídas e, então, o metabolismo de primeira passagem também o está. Dessa forma, algumas drogas têm efeito mais prolongado: devem-se evitar benzodiazepínicos, por exemplo, que apresentam tempo de meia-vida elevado, preferindo-se *z-drugs* (p.ex., zolpidem), que apresentam meia-vida curta.

A excreção de drogas também está reduzida: o ritmo de filtração glomerular diminui 1,0% ao ano a partir dos 30 anos. Assim, indivíduos geriátricos têm função renal menor. A produção de creatinina também está alterada por redução da massa muscular (o metabolismo da creatina e da creatinina é explicitado

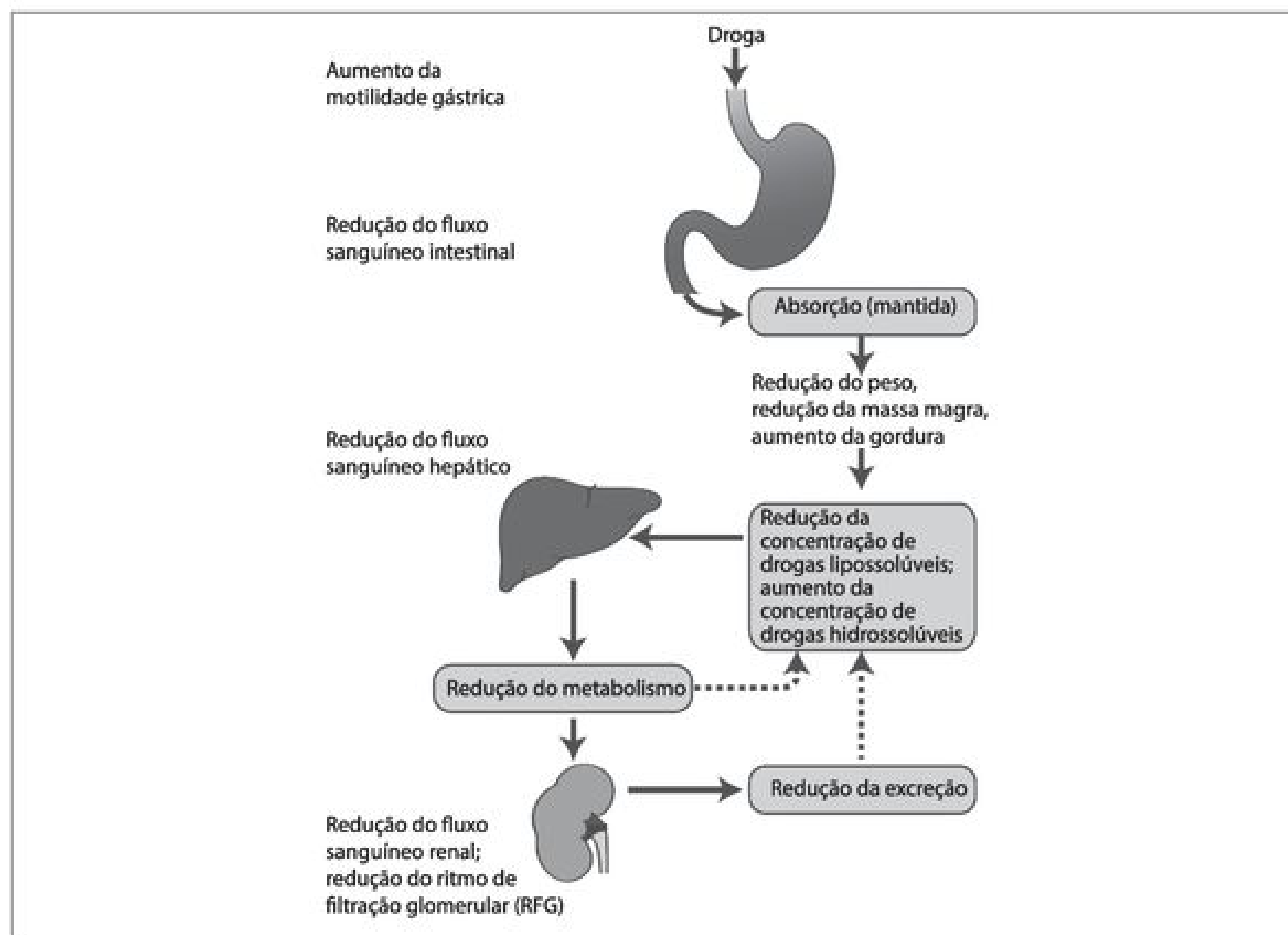


Figura 2. Alterações farmacocinéticas do idoso.
Fonte: Ritter et al.

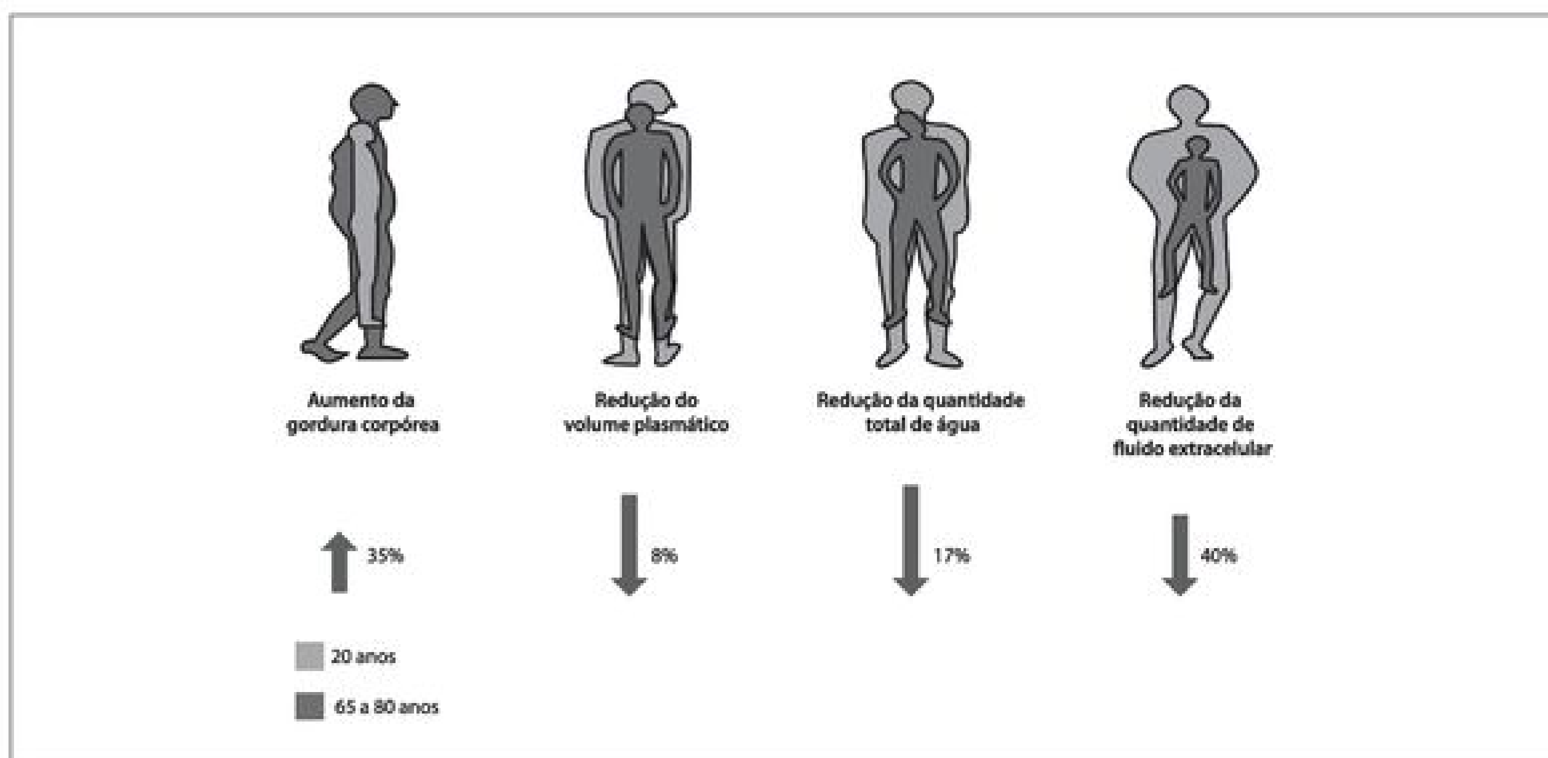


Figura 3. Comparação da composição corporal no jovem e no idoso.
Fonte: Klotz, 2004.

na Figura 4). Dessa forma, pacientes idosos podem ter dosagem sérica de creatinina normal, mas estarem com insuficiência renal. O cálculo do *clearance* de creatinina é importante e pode ser feito com auxílio de fórmulas: o *clearance* renal é definido como,

$$Cl_{renal} = \frac{U_x \times V}{P_x}$$

em que U é a concentração urinária da droga X, V é o fluxo urinário e P é a concentração plasmática da droga. Pode-se deduzir o *clearance* renal pela fórmula de Cockcroft-Gault:

$$Cl = \frac{(140\text{-idade}) \times \text{massa}}{72 \times P_{creatinina}} \times (0{,}85 \text{ se mulher})$$

Conclusão: no paciente idoso, é preciso usar a menor dose possível de drogas, não esquecer a sua função renal e evitar utilizar muitas drogas, pois se trata de paciente frágil e que pode se atrapalhar na administração das drogas.

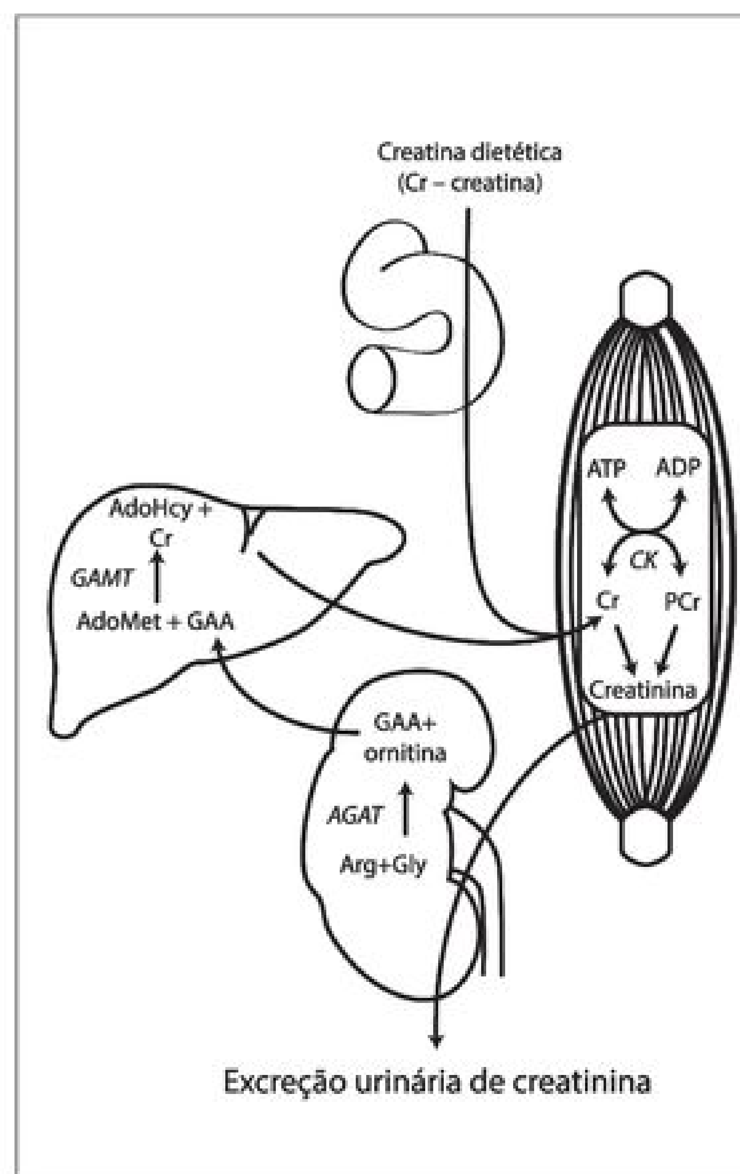


Figura 4. Metabolismo da creatina e da creatinina.
Fonte: Wyss e Kaddurah-Daouk, 2000.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
2. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metab Rev 2009; 41(2):67-76.

3. Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18.ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
4. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5.ed. Boca Raton: CRC Press, 2008.
5. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev 2000; 80(3):1107-213.

51

FARMACOLOGIA NA GESTAÇÃO E NA LACTAÇÃO

INTRODUÇÃO

Há poucas informações sobre o uso de medicamentos na gestação. Poucos são os fármacos seguramente teratogênicos, e há sérias suspeitas sobre vários medicamentos. O estudo em animais não permite analisar se o fármaco será ou não deletério ao feto, visto que muitas drogas teratogênicas em animais não promovem nenhuma alteração no homem.

A utilização de medicamentos na gestação deve se basear no binômio risco × benefício. Se o benefício for elevado e o risco baixo, seu uso está indicado; se o benefício for elevado e o risco elevado, ou o benefício baixo e o risco baixo, o uso é discutível; por fim, se o benefício for baixo e o risco elevado, o uso não é indicado. O benefício deve se pautar ao feto e à mãe: se o benefício for ao feto, devem-se considerar as repercussões maternas, da mesma forma que, se o benefício da droga for à mãe, devem-se considerar as repercussões ao feto.

O uso das drogas, indicado ou na investigação posterior, deve sempre levar em conta a idade gestacional, visto que, durante o desenvolvimento fetal, a droga pode ser mais danosa em uma ou outra fase. O órgão de controle de medicamentos americano, Food and Drug Administration (FDA), classificou as drogas em cinco categorias (Tabela 1).

Os agentes sabidamente teratogênicos são: talidomida, aminopterina, metotrexato, varfarina, retinoides, álcool etílico, prostaglandinas e sulfonamidas. Os supostamente teratogênicos são: anticonvulsivantes (valproato), lítio e cocaína. Os possivelmente teratogênicos são: hormônios sexuais, antieméticos, ergotamina e virustáticos (aciclovir).

Na gestante, deve-se ter muito cuidado com a utilização de drogas, pois elas podem ser transferidas ao feto através da placenta. A placenta é um órgão que permite intensa troca de substâncias entre a mãe e o feto, por vários mecanismos: difusão simples, difusão facilitada, transporte ativo, ultrafiltração e pinocitose. Deve-se considerar que drogas pequenas (menores que 500 Da) conseguem passar pela barreira placentária; drogas lipossolúveis e não ionizadas que não se ligam a proteínas também passam a barreira placentária com facilidade. Além disso, a via de administração é importante fator a ser considerado.

Na gestante, há elevação de 50% da volemia, com aumento maior do plasma do que dos glóbulos vermelhos, gerando uma hemodiluição, a qual reduz a hemoglobina e gera "anemia fisiológica da gravidez", queda do hematócrito e queda da concentração de drogas, ou seja, muitas vezes, é necessário aumentar a dose para que o efeito seja mantido, assegurando

Tabela 1. Classificação das drogas conforme o potencial teratogênico

Categoria	Descrição
A	Estudos controlados em seres humanos não demonstraram risco ao feto no primeiro trimestre (e não há evidências de risco nos trimestres posteriores), e a possibilidade de agressão fetal parece remota
B	Estudos com animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em seres humanos gestantes, ou estudos com animais mostraram efeito adverso fetal, mas que não foram confirmados por estudos controlados em seres humanos gestantes no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos trimestres posteriores)
C	Estudos com animais revelaram efeitos adversos nos fetos (teratogênico ou embriogênico, ou ambos), e não há pesquisas controladas em seres humanos gestantes ou estudos com animais e seres humanos não são disponíveis
D	Há evidências de risco ao feto humano, mas os benefícios do uso na gestante podem justificar o risco
X	Estudos com animais e seres humanos demonstraram anormalidades fetais, ou existe o risco fetal baseado em experiência humana, ou ambos, e esse risco da utilização da droga na gestante claramente excede qualquer benefício potencial. A droga está contraindicada em mulheres que estão ou irão ficar grávidas

Fonte: adaptada de FDA, 1980.

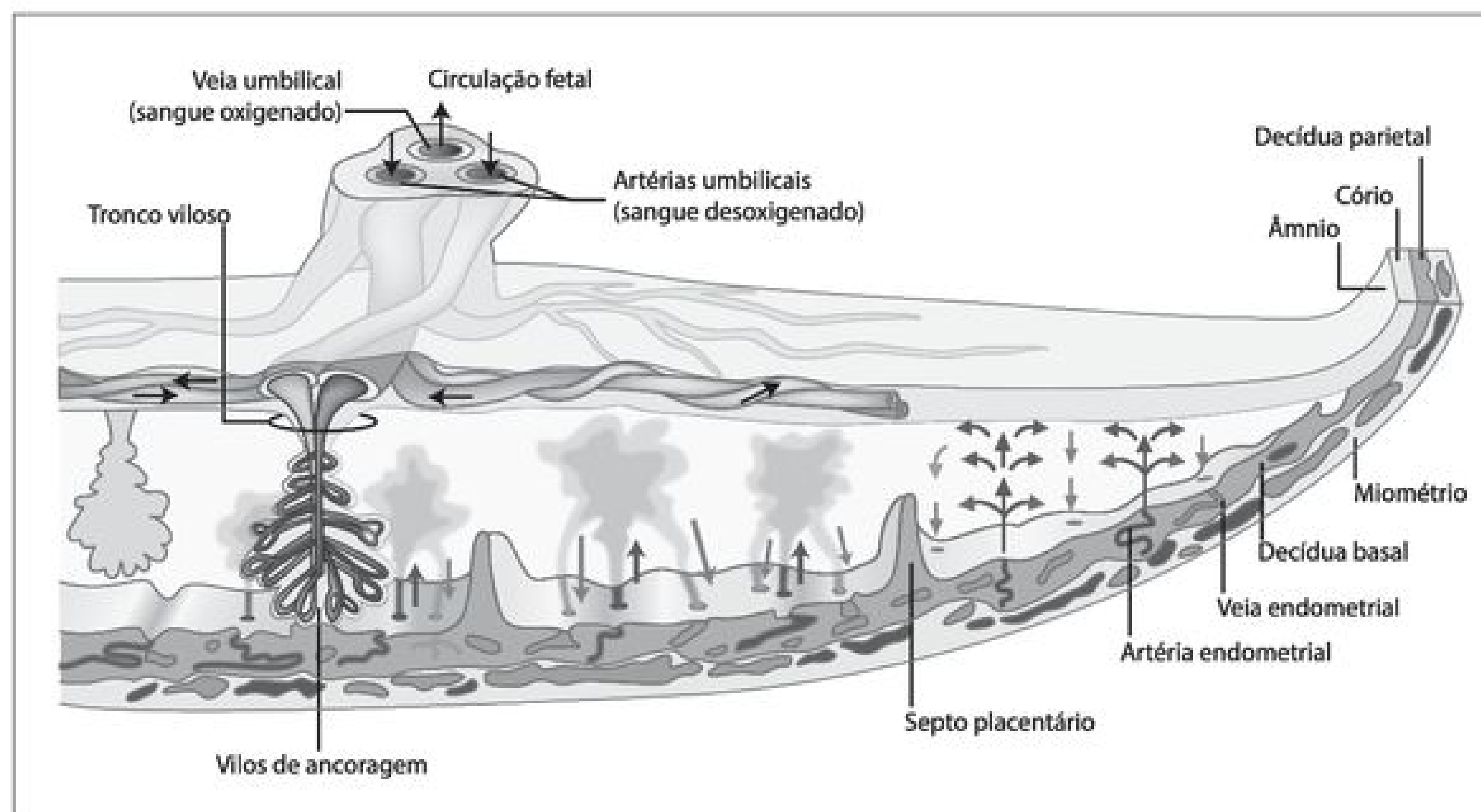


Figura 1. Placenta.
Fonte: Zugaib, 2014.

que a concentração plasmática esteja dentro dos valores efetivos.

A pressão arterial reduz-se à custa de queda da resistência vascular periférica, mesmo que o débito cardíaco aumente. Dessa forma, o uso de vasoconstritores é prejudicial na gestante. O sistema renina-angiotensina-aldosterona está aumentado na gestante, mas a produção de substâncias vasodilatadoras supera o aumento de angiotensina II e do débito cardíaco, resultando em queda da resistência vascular periférica.

A absorção de drogas está reduzida, seja pelos vômitos, pela redução do esvaziamento gástrico ou pela redução da motilidade do intestino delgado; o volume de distribuição está aumentado, o que reduz a concentração de albumina (altera a concentração plasmática de drogas que se ligam à albumina); a excreção está aumentada em decorrência do aumento do fluxo plasmático renal; o metabolismo está aumentado principalmente por indução enzimática causada por alterações dos níveis hormonais. Nota:

pela diferença de pH entre o plasma e a placenta, pode ocorrer *in trapping* de algumas drogas.

MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO

A seguir, são descritas algumas drogas e seu uso na gestação.

Analgésicos e anti-inflamatórios

Infecções de via aérea superior são relativamente comuns, inclusive na gestação. A automedicação é frequente, por isso é importante saber orientar a gestante sobre algumas medicações de uso rotineiro. Além disso, outras dores podem ocorrer, como cólicas, fazendo com que a gestante procure analgésicos e anti-inflamatórios.

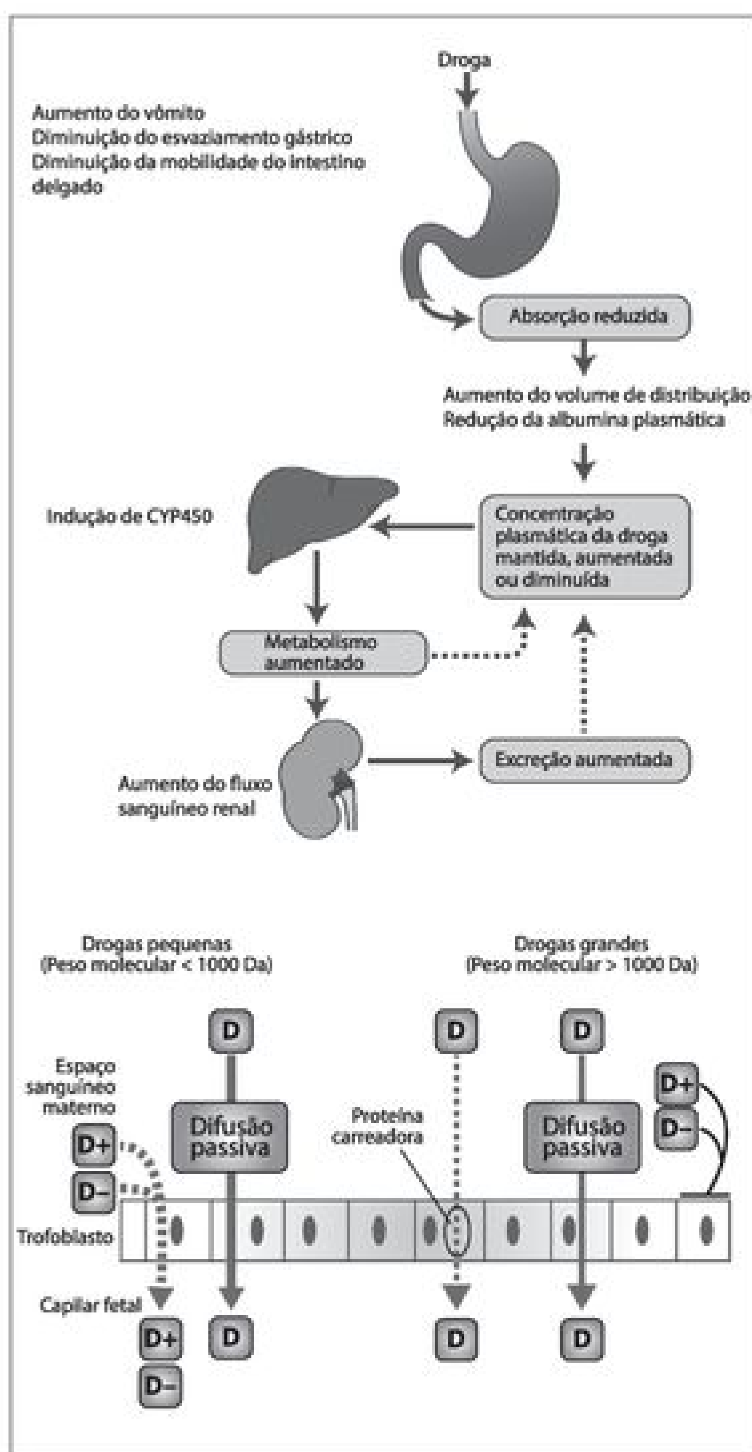


Figura 2. Alterações farmacocinéticas na gestação.
Fonte: Ritter et al., 2008.

Paracetamol e dipirona são amplamente utilizados e não há grandes evidências de que acarretem prejuízo fetal. Escopolamina e hioscina também podem ser utilizadas. No entanto, salicilatos causam oligoidrâmnio, fechamento precoce do canal arterial e hipertensão pulmonar; indometacina causa fechamento precoce do canal arterial, hipertensão pulmonar e oligoidrâmnio, havendo relatos ainda de hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar e enterocolite necrotizante.

Anestésicos

Anestésicos locais são utilizados em procedimentos pequenos, como em procedimentos odontológicos, e lidocaína, tetracaína e procaína não mostraram aumento do risco fetal, mesmo se utilizado vasoconstritor, pois assim a dose de droga aplicada é menor.

Anestésicos gerais são exceção na gestação, mas na ocasião do parto, em geral, o procedimento é rápido e causa pouca depressão respiratória no recém-nascido.

Antieméticos

Náuseas e vômitos são muito comuns na gravidez. O uso de metoclopramida e dimenidrinato não está relacionado a prejuízo fetal quando realizado no começo da gestação. Em casos mais graves, o uso de vitamina B6 também está indicado para tratar vômitos incoercíveis da gravidez.

Antibacterianos

Na gravidez, os melhores antibióticos do ponto de vista de segurança são as penicilinas e as cefalosporinas. Os macrolídeos também podem ser utilizados. Aminoglicosídeos devem ser utilizados com cuidado, pois são ototóxicos e nefrotóxicos. Quinolonas são contraindicadas, assim como tetraciclinas, pois causam descoloração dos dentes e podem se depositar nos ossos longos.

Anti-hipertensivos

A hipertensão arterial é extremamente comum e pode aparecer também na gestação (doença hipertensiva da gravidez). Prefere-se o uso de alfa-metildopa, clonidina, pindolol e bloqueadores de canal para cálcio

na gravidez, assim como hidralazina na crise hipertensiva aguda. O nitroprussiato de sódio forma cianeto em sua metabolização, podendo se acumular no feto. Inibidores da enzima conversão de angiotensina, bloqueadores do receptor AT1 de angiotensina II e inibidores de renina são contraindicados na gravidez, pois causam hipocalvaria congênita, anomalias renais, anúria neonatal, oligoidrâmnio, hipoplasia pulmonar e morte. Em relação aos diuréticos, a furosemida parece não causar anomalias fetais. A espironolactona pode causar feminilização do feto masculino.

Anticoagulantes

O principal anticoagulante é a varfarina, que no primeiro trimestre da gestação pode culminar na síndrome da varfarina fetal em 15 a 25% dos fetos expostos, sendo caracterizada por ponte nasal deprimida e hipoplasia nasal. A droga, então, deve ser substituída por heparina ou enoxaparina.

Antidiabéticos

Mulheres diabéticas gestantes ou com diabetes gestacional devem ter seus medicamentos trocados por insulina, preferencialmente as de origem humana. Estudos recentes mostram que a metformina e a gliburida não estão associadas a malformações fetais.

Anticonvulsivantes e psicotrópicos

O uso de anticonvulsivantes aumenta de duas a três vezes o risco de que fetos malformados sejam gerados. Entretanto, a não utilização coloca em risco a mãe e, portanto, são classificados como drogas classe D. O valproato, em especial, é a droga mais associada com risco fetal. O lítio também está associado a anomalias fetais, como a doença de Ebstein.

Hormônios sexuais

O uso de hormônios sexuais não deve ser indicado na gravidez, porém, o uso acidental de contraceptivo oral no início da gravidez não esteve associado a aumento de risco fetal.

Álcool etílico

O álcool etílico é um potente teratogênico, principalmente em pacientes alcoólatras. O uso excessivo de álcool causa a síndrome alcoólica fetal.

Tabagismo

O tabaco também está associado a riscos fetais, abortamento, doenças respiratórias e malformações fetais.

Folato

O folato (ou ácido fólico) deve ser iniciado 3 meses antes da concepção ou quando interromper o método contraceptivo até a 12ª semana de gestação na dose de 0,4 mg/dia para prevenir malformações de tubo neural. Na situação em que a mulher já teve um filho com essa malformação, a dose deve ser de 4 mg/dia para se evitar recorrências.

MEDICAMENTOS DURANTE A LACTAÇÃO

O uso de medicamentos durante a lactação também deve ser cuidadoso, pois várias drogas podem passar através do leite ao filho. Dessa forma, deve-se avaliar a real necessidade da medicação e, quando necessário, averiguar se há estudos de segurança na lactação, com baixa relação leite/plasma, tempo de meia-vida curto, grande peso molecular, elevada ligação proteica, ionização no plasma materno e ser pouco lipofílica. O pediatra deve orientar a mãe a tomar a medicação logo após a amamentação ou antes do maior período de sono do recém-nascido. Se houver a possibilidade de efeito colateral importante, deve-se monitorar os níveis plasmáticos da droga no recém-nascido.

BIBLIOGRAFIA

1. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 2013; 56(4):827-36.
2. Food and Drug Administration. FDA Federal Register 1980;44:37434-67.
3. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5.ed. Boca Raton: CRC Press, 2008.
5. Zugaib M (ed.). Zugaib obstetrícia básica. Barueri: Manole, 2014.

52

ANTITUMORAIS

INTRODUÇÃO

Câncer é uma doença genética provocada por mutações em genes que controlam diversos processos celulares: proliferação, diferenciação, reparo de DNA e morte celular. A progressão da doença varia de 20 a 30 anos, em geral. Muitos dos fenótipos das células cancerosas são conseguidos por meio da colaboração da ação de vários genes ou alterações genéticas; muitas delas envolvem a ativação de oncogenes e inativação de genes supressores de tumor. Ao longo de alterações genéticas que programam o fenótipo neoplásico, as células perdem e adquirem novas habilidades e capacidades, até alcançarem a imensa autonomia e a versatilidade biológica que lhe são próprias.

O tratamento ideal para o câncer visa a alvos específicos para o determinado tipo celular que a massa tumoral apresenta. Para tanto, é necessário saber que o câncer é heterogêneo. Dessa forma, além do diagnóstico histopatológico, é preciso determinar alguns marcadores que auxiliam na terapêutica, como receptores hormonais e proliferação celular (células Ki-67 positivas), ou que apresentem algum tipo específico de mutação, como a translocação BCR-ABL (cromossomo Filadélfia). Sabendo-se disso, é possível utilizar a melhor droga para um determinado tipo de câncer, visto que as drogas antitumorais apresentam vários efeitos colaterais, incluindo carcinogênese secundária por lesão de DNA (efeito clínico geralmente baixo, pois o paciente morre por outras causas antes de desenvolver o câncer induzido pela farmacoterapia antitumoral).

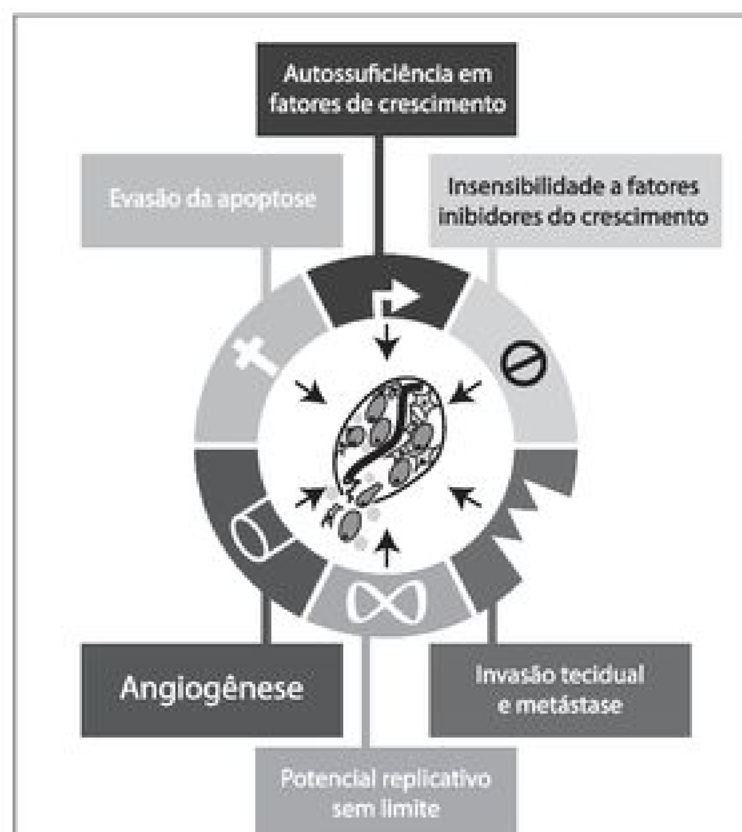


Figura 1. Características gerais dos cânceres.
Fonte: Hanahan e Weinberg RA, 2011.

Um câncer disseminado pode ter até 10^{12} células tumorais (cerca de 1 kg). A administração de um fármaco em dose tolerável é capaz de matar 99,99% das células, isto é, 10^4 células. Dessa forma, restarão ainda 10^8 células no corpo, incluindo as resistentes ao fármaco. A quimioterapia pode ser:

- adjuvante: usada com outra modalidade de tratamento (cirurgia ou radioterapia) e com a finalidade de prevenir micrometástases;
- neoadjuvante: a farmacoterapia é utilizada antes da remoção cirúrgica ou da radioterapia para diminuir o tamanho do tumor;
- primária: o tratamento de pacientes com câncer localizado, para os quais há uma alternativa de controle completo do tumor;
- paliativa: a administração de fármacos em pacientes com metástases diagnosticadas ou com recidiva de câncer.

A farmacoterapia antitumoral é, preferencialmente, combinada: supressão de resistência às drogas, aumento da taxa de morte celular e reduzida toxicidade sistêmica. Os critérios de seleção são: efeito individual da droga para aquele tipo de câncer, diferença no mecanismo de ação e mínimo de toxicidade de combinação. Os principais obstáculos à quimioterapia são: depressão da medula óssea, lesões na pele, alopecia (folículos pilosos) e espermatogênese e foliculogênese alteradas.

Em relação à resistência dos fármacos antitumorais, é necessário conhecer o mecanismo de resistência às drogas. A glicoproteína P, produto do gene *MDR* (*multiple drug resistance*) é um transportador dependente de ATP que expulsa moléculas da droga para o exterior. Antraciclinas (p.ex., doxorrubicina), alcaloides de vinca (p.ex., vinblastina) e epidofilotoxinas (p.ex., etoposídeo) são drogas cujo mecanismo de resistência se baseia na glicoproteína P. Alguns fármacos como verapamil, clonidina e ciclosporina inibem essas bombas. Outros mecanismos de resistência são: redução do influxo, ativação de reparo do DNA, bloqueio da apoptose (p.ex., redução dos níveis de ceramida) e ativação de sistema de detoxificação (citocromo P450).

CLASSES DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS

Há diversos fármacos antitumorais. Os mais antigos apresentam mais efeitos colaterais, mas são muito eficientes. Já os mais novos são dirigidos a um alvo específico e apresentam menos efeitos colaterais. Dessa forma, devem ser identificados possíveis alvos terapêuticos para utilizar, quando possível, essas drogas mais recentes, e as drogas antigas para combater o tumor todo. Aqui, os fármacos antitumorais são divididos em cinco classes: agentes alquilantes, anti-

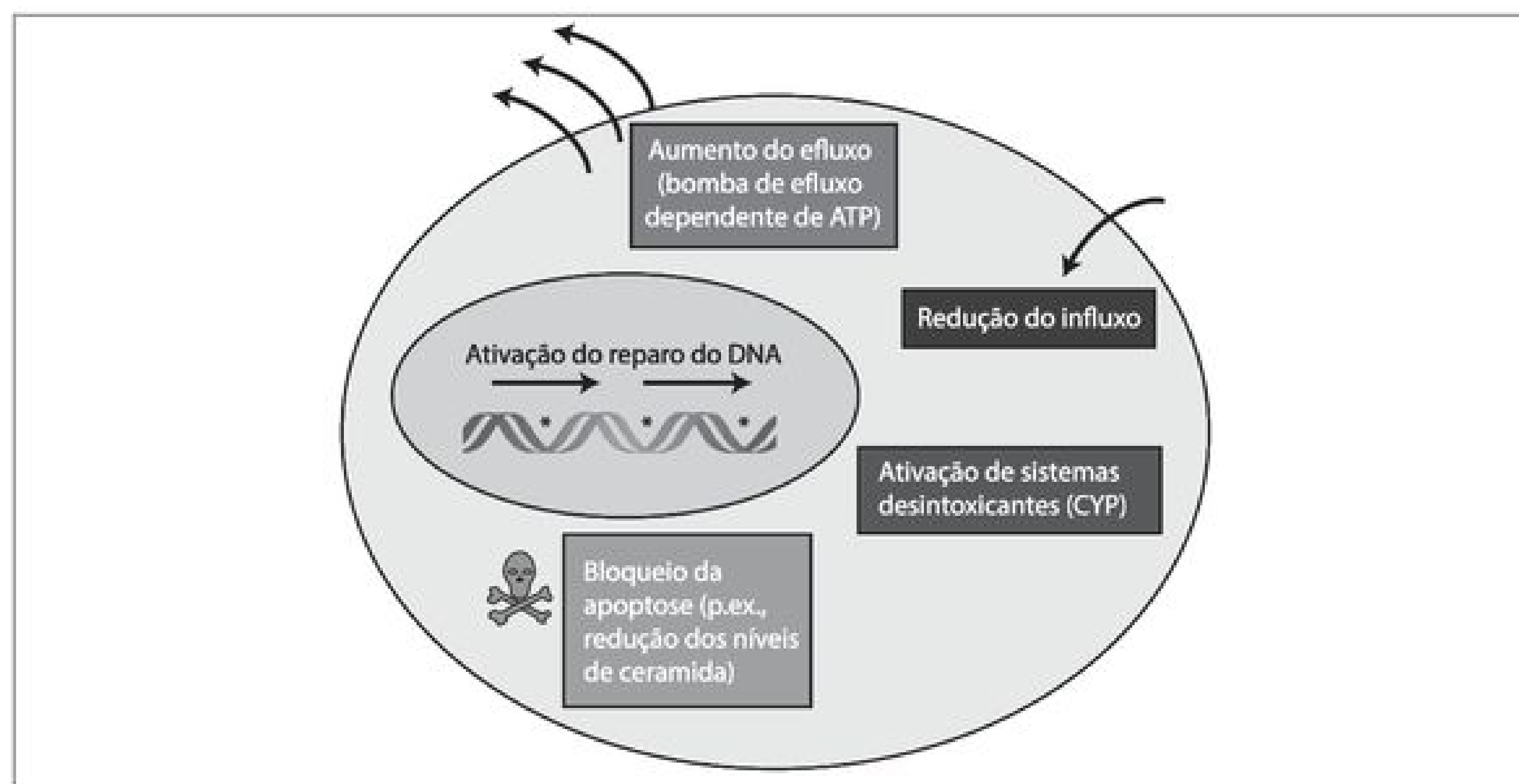


Figura 2. Mecanismos de resistência dos antitumorais.
Fonte: Gottesman et al., 2002.

metabólicos, produtos naturais, agentes hormonais e drogas com alvo molecular específico.

Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes são drogas antigas que agem por alquilação do DNA, resultando em indução da morte da célula. Caso a célula afetada tenha mecanismos de reparo, há resistência a essas drogas.

Os agentes alquilantes dividem-se em mostardas nitrogenadas, aziridinas (p.ex., tiotepa), alquilsulfonatos (bussulfano) e nitrosureias.

Mostardas nitrogenadas

Há diversas mostardas nitrogenadas, como mecloretamina, ifosfamida, melfalano e clorambucila, mas a ciclofosfamida merece destaque. Ela é bem absorvida por via oral (VO), atravessa parcialmente a barreira hematoencefálica e a placenta, sendo metabolizada pelo sistema P450 em metabólitos ativos. É excretada por leite materno, e a maioria da droga é excretada pelos rins na forma de metabólitos. Os principais efeitos adversos são: alopecia, náusea, vômitos, diarreia, mielossupressão e cistite hemorrágica (provoca fibrose da bexiga). O 2-mercaptoetanossulfonato de sódio (MESNA) é utilizado para eliminar acroleína, substância extremamente tóxica formada na metabolização da ciclofosfamida, que causa a cistite hemorrágica.

Análogos de platina

Os análogos de platina, como cisplatina, platinil, carboplatino, etc., são drogas clássicas na quimioterapia tumoral, que apresentam como efeitos colaterais nefrotoxicidade, neuropatia sensorial periférica, mutagênese e teratogênese e leucemia secundária.

Nitrosureias

As nitrosureias, como carmustina, lomustina, semusina e estreptozocina, são drogas solúveis que atravessam a barreira hematoencefálica, sendo uti-

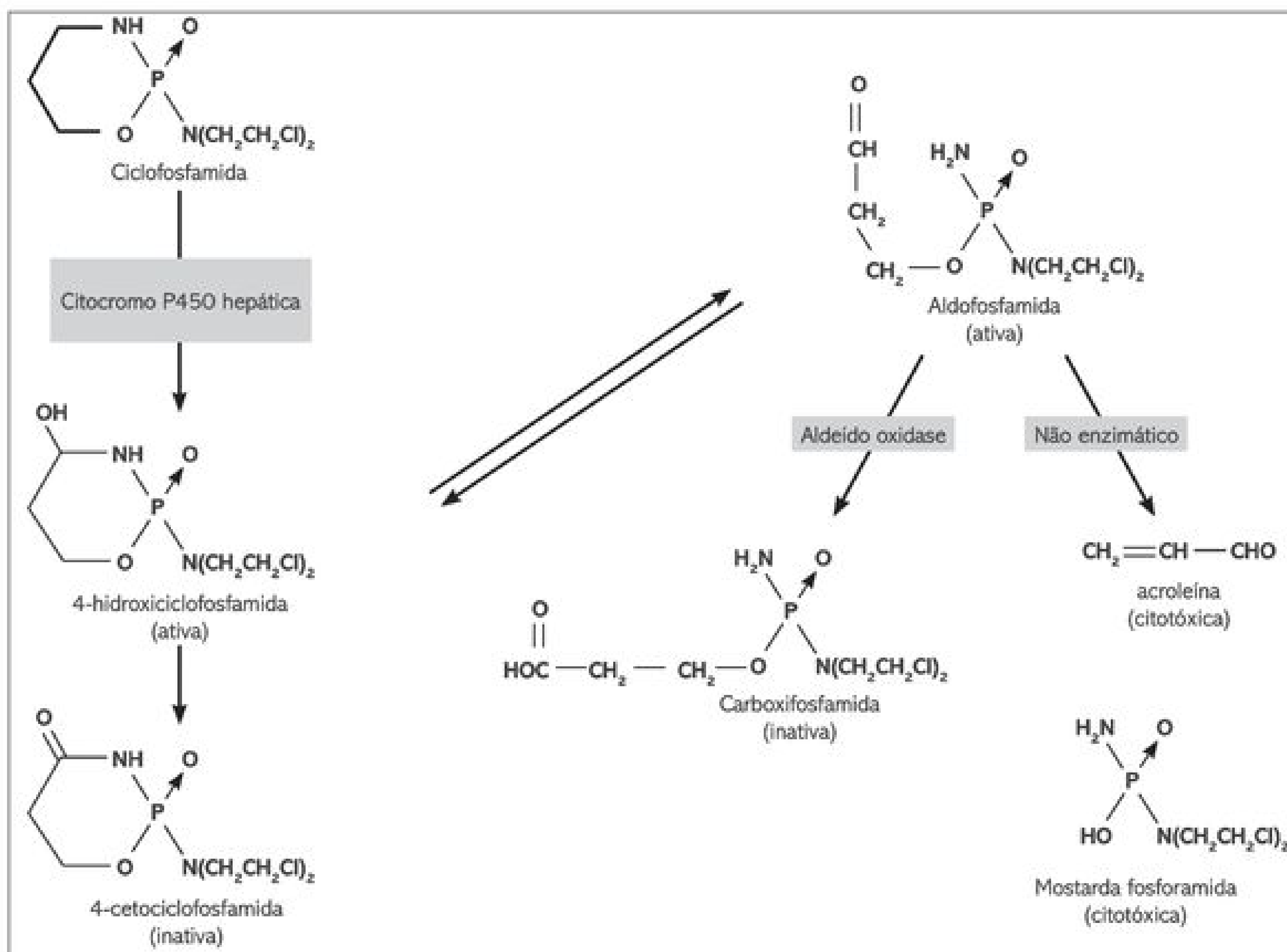


Figura 3. **Metabolização da ciclofosfamida.**
Fonte: Katzung et al., 2010.

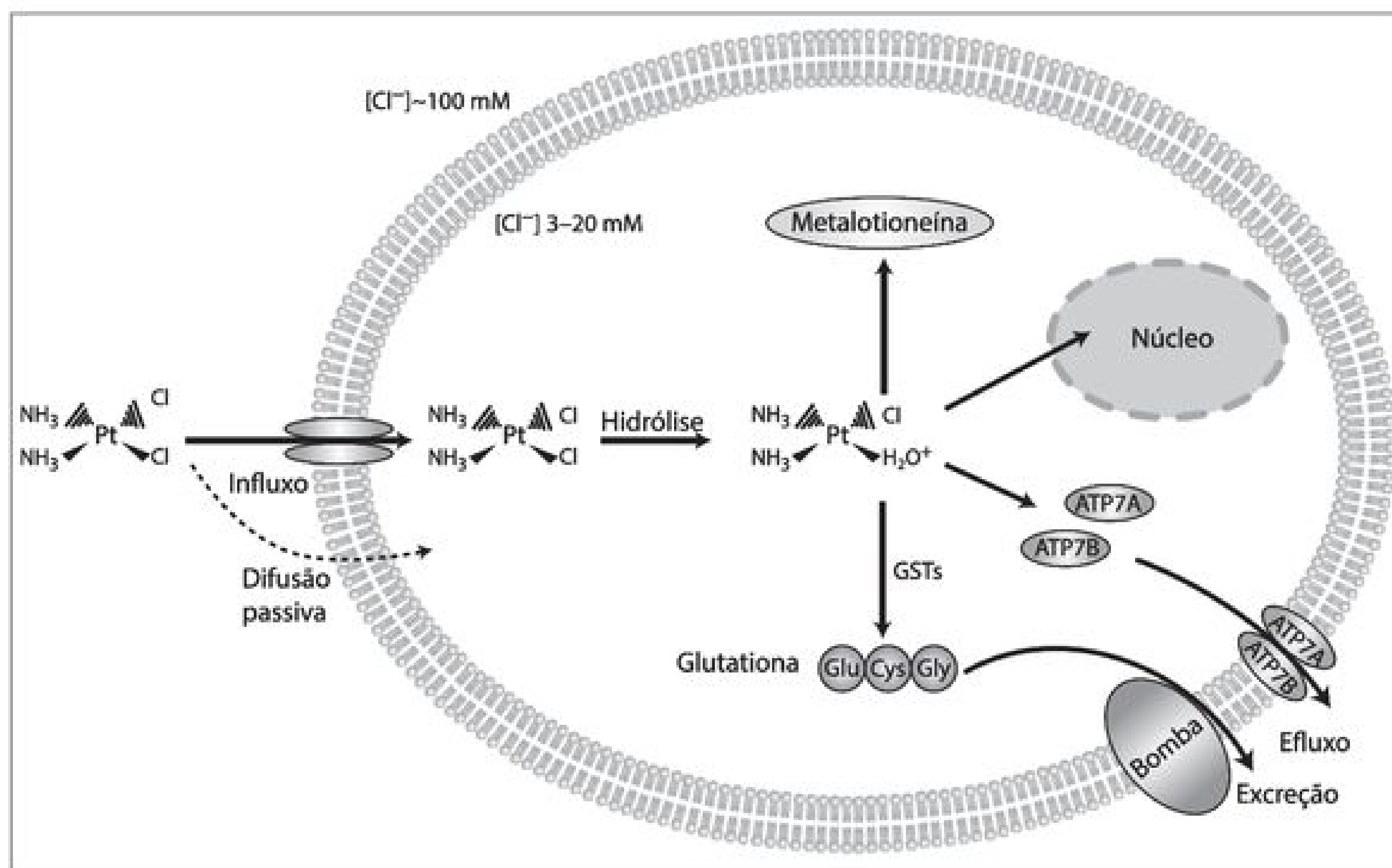


Figura 4. Mecanismo de ação dos análogos de platina.
Fonte: Kelland, 2007.

lizadas em tumores cerebrais. Os principais efeitos colaterais são leucopenia e trombocitopenia.

Antimetabólicos

Os antimetabólicos são fármacos que alteram o metabolismo das células. Podem ser análogos de purina, de pirimidina ou de ácido fólico.

Análogos de ácido fólico

O ácido fólico é um precursor importante para a formação de ácidos nucleicos e proteínas. Metotrexato e pemetrexede são análogos do ácido fólico que se ligam irreversivelmente com inibição da enzima di-hidrofolato redutase, prevenindo a formação de tetraidrofolato. Administração pode ser VO, intratecal ou endovenosa; excreção quase exclusivamente renal sem metabolização. O mecanismo de resistência se dá por diminuição no transporte, na redução de poliglutamatos de di-hidrofolato redutase e na amplificação gênica da enzima di-hidrofolato redutase. Os efeitos adversos são: hepatotoxicidade, fibrose hepática, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, teratogênese e abortivo. A droga leucoverina, análoga ao ácido fólico, pode ser utilizada para resgate.

Análogos de purinas

Há diversos análogos de purinas: pentostatina, 6-mercaptopurina, alopurinol e 6-tioguanina. Algumas dessas drogas requerem ativação pela enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferase. Os fármacos ativos inibem a guanilil quinase e, assim, inibem a síntese de purinas. O alopurinol é útil para evitar a hiperuricemia por lise de células tumorais.

Análogos de pirimidinas

O principal análogo de pirimidina é o 5-fluorouracil (5-FU), sendo as drogas floxuridina, citarabina e capecitabina outros exemplos. Os efeitos colaterais são: mielossupressão, náusea, vômitos, mucosite, alopecia e síndrome palmoplantar. O mecanismo de ação ocorre pela inibição da enzima timidilato sintetase, causando depleção de timidilato. A droga 5-FU é ainda incorporada ao DNA e inibe o processamento de RNA.

Produtos naturais

Alcaloides de vinca (p.ex., vimblastina), podofilotoxinas (p.ex., etoposídeo), camptotecinas (p.ex., topotecana) e taxanos (paclitaxel) compõem os antitumorais naturais. O mecanismo de ação dessas drogas se dá

por ação nos microtúbulos, seja impedindo a polimerização, seja impedindo a despolimerização deles, ou por ação nas topoisomerases I e II. Importante: o mecanismo de resistência a essas drogas ocorre por glicoproteína P.

Alcaloides de vinca

Vimblastina e vincristina são representantes dos alcaloides de vinca. Os principais efeitos colaterais são: neurite sensorial periférica (parestesias), fraqueza muscular e paralisias. O mecanismo de ação dessas drogas ocorre pela ligação às tubulinas, impedindo a montagem dos microtúbulos e a formação do fuso mitótico, o que promove a parada da mitose na metáfase.

Taxanos

Os taxanos, com destaque ao paclitaxel e ao docetaxel, agem por meio da ligação aos microtúbulos aumentando a polimerização da tubulina-beta, ou seja, microtúbulos formam-se, mas não se dissociam. Principais efeitos colaterais são: neutropenia, trombocitopenia, supressão da medula óssea, neurotoxicidade e retenção de fluidos.

Camptotecinas

Topotecana e irinotecana são camptotecinas derivadas da planta chinesa *Camptothecca acuminata*. O mecanismo de ação é a inibição da topoisomerase I, enzima responsável pela quebra e pela religação dos filamentos simples de DNA, resultando em lesão do DNA e acúmulo de células na fase S. Efeitos colaterais: neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarreia severa e mielossupressão.

Podofilotoxinas

As podofilotoxinas, com destaque ao etoposídeo e ao teniposídeo, são inibidores da topoisomerase II, resultando na quebra de DNA e no bloqueio das células na fase S-G2 do ciclo celular. A lesão e a quebra da fita de DNA são induzidas pela formação de um complexo de etoposídeo, DNA e toposimerase II. São efeitos colaterais: náusea, vômitos, alopecia e depressão da medula óssea.

Antibióticos antitumorais

Os antibióticos antitumorais inibem a topoisomerase II, produzem radicais livres de oxigênio por ação redutora de enzimas dependentes de ferro e quebram fitas de DNA. Exemplos: doxorrubicina, bleomicina, dactinomicina e mitomicina.

Doxorrubicina

A doxorrubicina (adriamicina) interage com DNA por meio de intercalação, provocando inibição da síntese de DNA e de RNA por formação de complexo entre DNA e topoisomerase II. O principal efeito colateral é a cardiotoxicidade crônica em razão da produção de radicais livres, fato que limita seu uso ao hospital. A droga ICRF-187 é um quelante de ferro usado para prevenir a cardiotoxicidade. Outros efeitos colaterais são síndrome palmoplantar, parestesias, edema, dor, bolhas e descamação da pele (sintomatologia cutânea pode ser amenizada com emolientes tópicos ou outras preparações contendo ureia ou lanolina).

Bleomicinas

Bleomicina é um glicopeptídio que se liga ao DNA e forma complexos de cobre (II) e ferro (II). Após a ativação por oxigênio, causa lesão oxidativa e ruptura de filamentos únicos e duplos das hélices de DNA em decorrência da produção de radicais livres. Causa acúmulo de células na fase G2 do ciclo celular. Efeitos colaterais: reação anafilática letal, eritema palmoplantar e fibrose pulmonar.

Agentes hormonais

Os agentes hormonais são úteis em tumores que tenham positividade para receptores hormonais, como algumas neoplasias de mama, próstata, ovário, etc.

Corticosteroides

Os corticosteroides (hidrocortisona, prednisona e dexametasona) exercem efeitos inibitórios sobre a proliferação de linfócitos que expressam receptor para glicocorticosteroides. Induzem à morte por apoptose. As principais indicações são: leucemias (LLA e LLC) e linfomas. Os efeitos colaterais são supressão da resposta imune às infecções e síndrome de Cushing.

Progestágenos

Os progestágenos bloqueiam a síntese de LH e FSH na hipófise anterior e apresentam efeito sobre a diferenciação de células do endométrio e da mama. Os efeitos colaterais

são: ganho de peso, alterações hepáticas e tromboembolismo. Exemplos: medroxiprogesterona e megesterol.

Antiandrogênicos

Os antiandrogênicos são utilizados principalmente para neoplasias de próstata, e seu mecanismo de ação se dá por bloqueio do receptor de androgênios. Exemplos: flutamida, nilutamida e bicalutamida.

Antiestrogênicos

Os antiestrogênicos, como tamoxifeno, raloxifeno e toremifeno, bloqueiam receptores de estrogênios. Algumas drogas são SERM, ou seja, em alguns tecidos, agem como agonistas e, em outros tecidos, agem como antagonistas.

Inibidores da aromatase

Os inibidores da aromatase, como anastrozol, letrozol e exemestane (inibidor irreversível), inibem a enzima aromatase responsável pela conversão de androstenediona e testosterona em estradiol (não afetam a síntese de aldosterona). Indicados em neoplasias de mama e próstata. O anastrozol inibe a CYP1A2, 2C8/9 e 3A4, originando efeitos colaterais e interações medicamentosas.

Drogas com alvo molecular específico

As drogas com alvo molecular específico são mais recentes e são específicas para certas neoplasias e, especialmente, para alguns achados dentro dessas neoplasias, como proteínas, enzimas, fatores de transcrição, etc. O mecanismo de ação pode ocorrer por inibição, ação tóxica direta, ablação vascular ou estromal da neoplasia ou até mesmo por estímulo imune que resulta em morte tumoral.

Inibidores dos receptores de tirosinoquinase

Os receptores de tirosinoquinase estão envolvidos em diversas neoplasias. As drogas que agem nesses receptores competem com as moléculas de ATP pelo sítio de ligação na estrutura do receptor.

Imatinibe (Gleevec®)

O imatinibe é um inibidor seletivo de tirosinoquinase da oncoproteína fusionada BCR-ABL encontrada

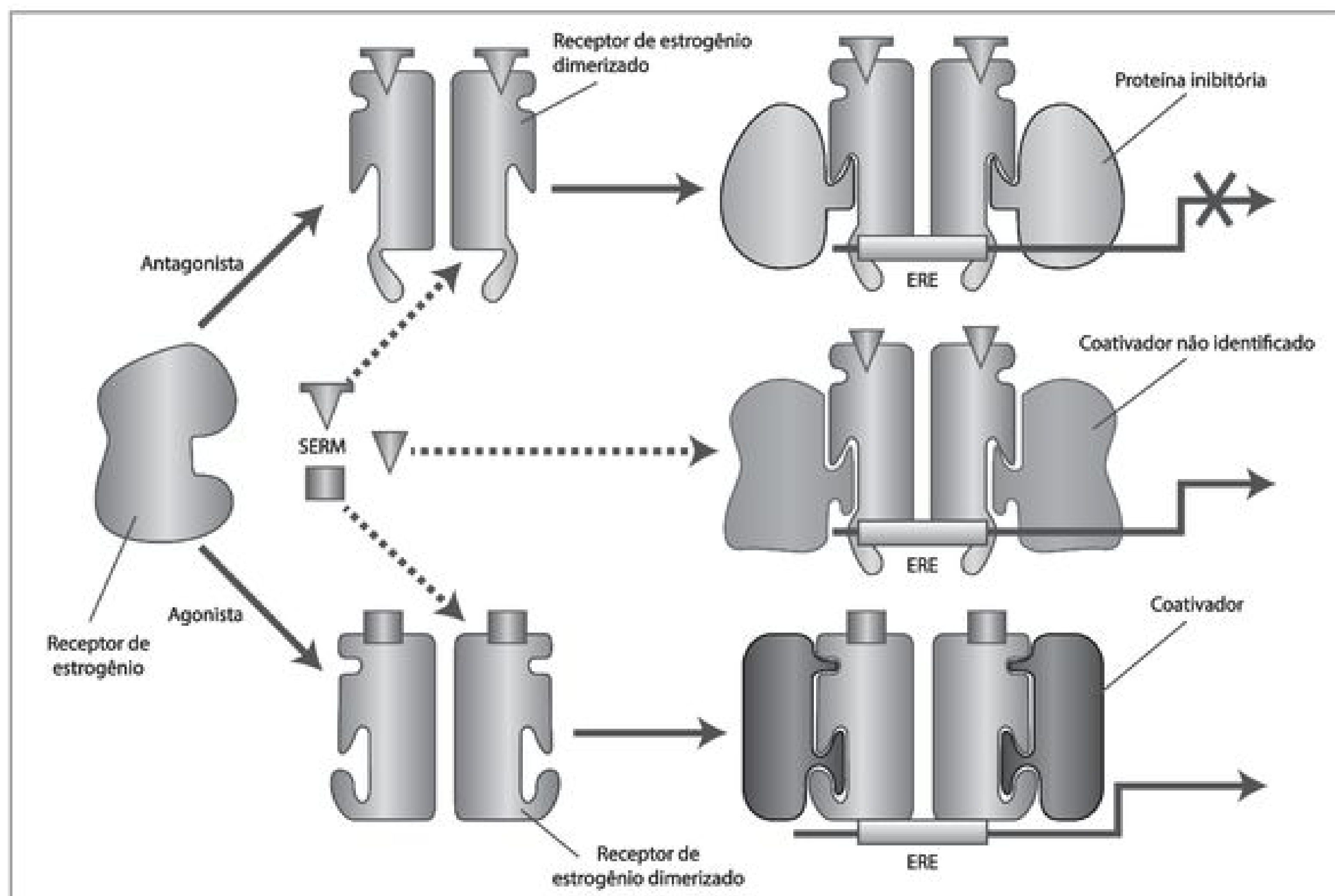


Figura 5. Mecanismo de ação dos SERM.
Fonte: Riggs e Hartmann, 2003.

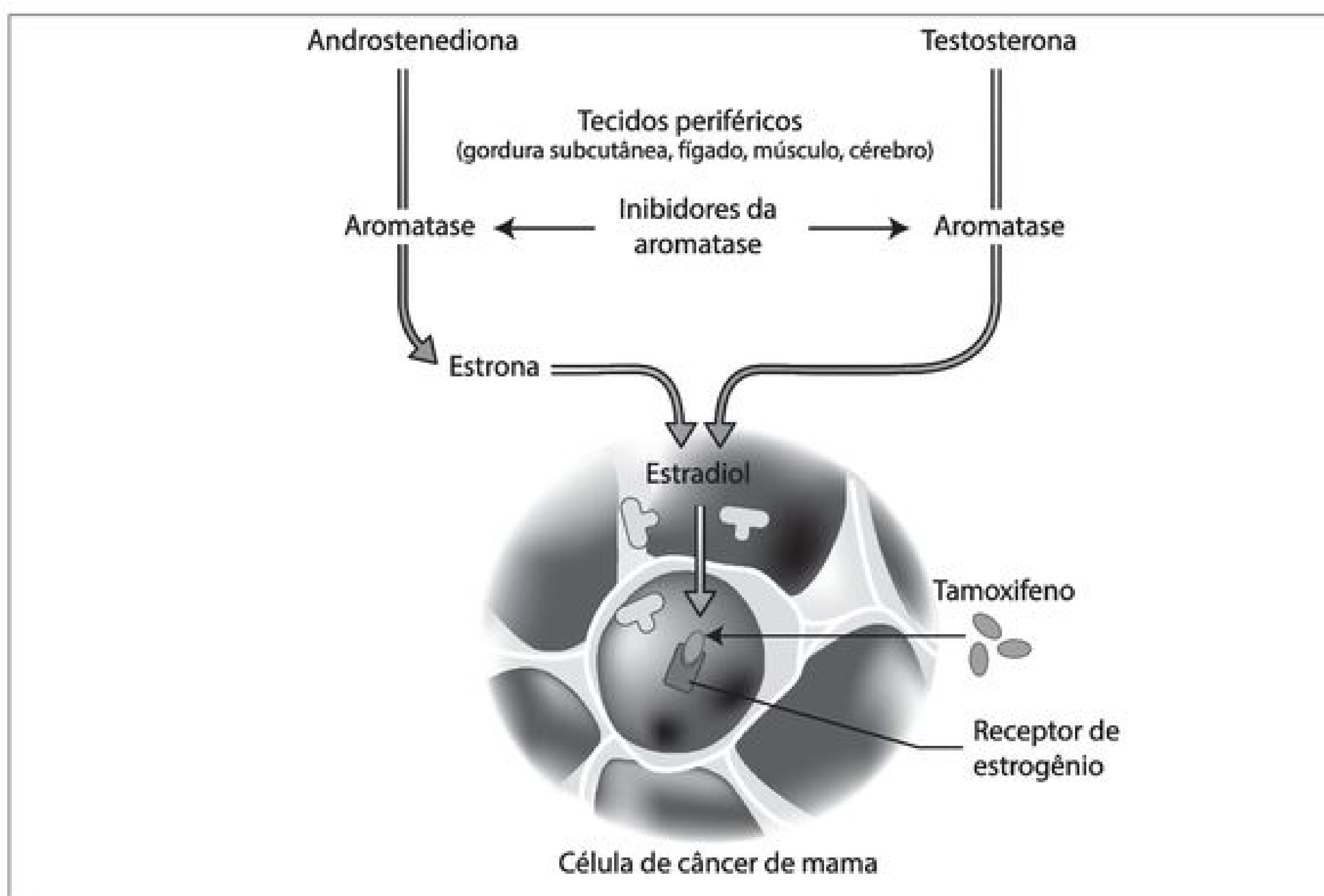


Figura 6. Local de ação dos antiestrogênicos.
Fonte: Smith e Dowsett M, 2003.

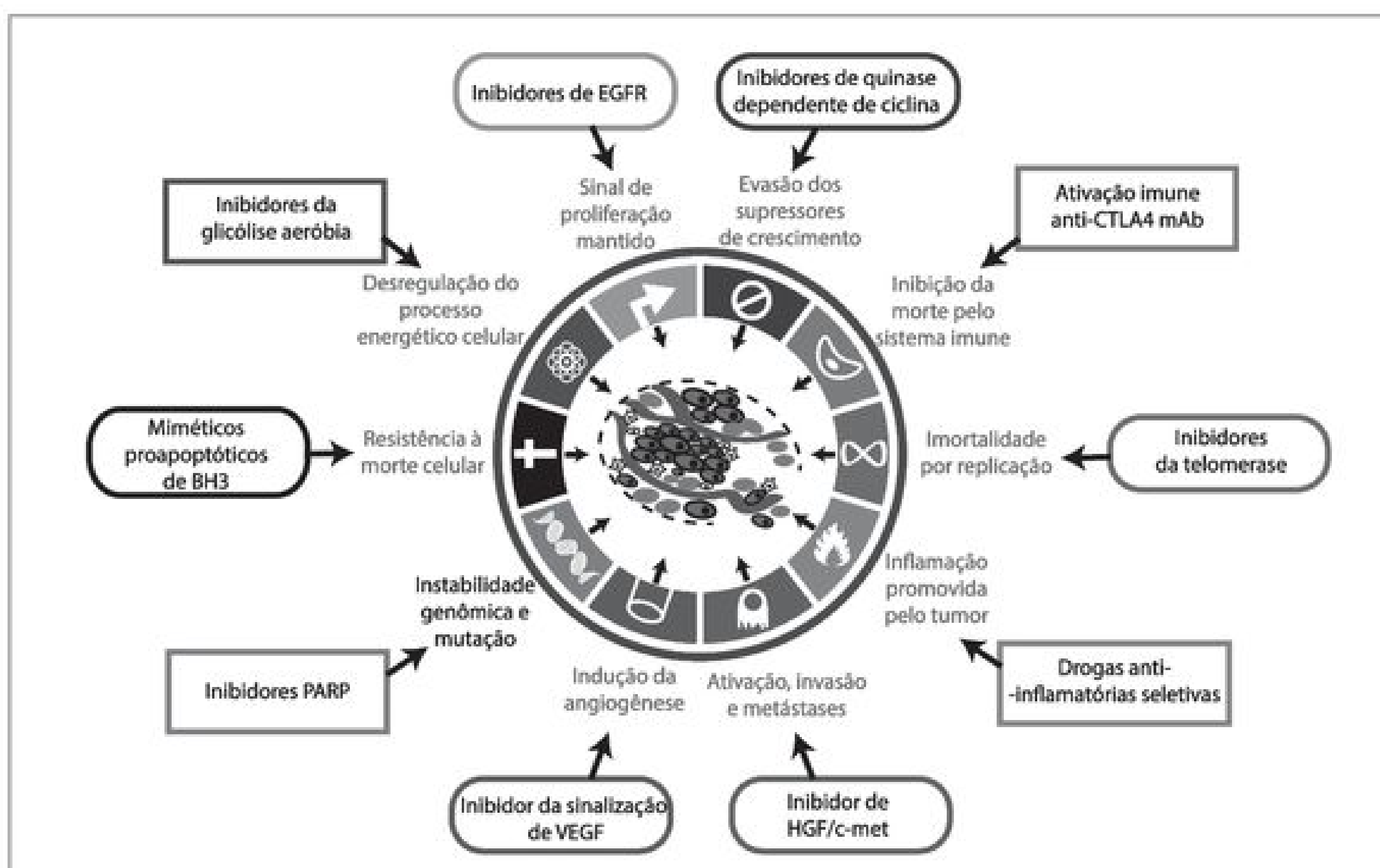


Figura 7. Drogas com alvo molecular específico.
Fonte: Hanahan e Weinberg RA, 2011.

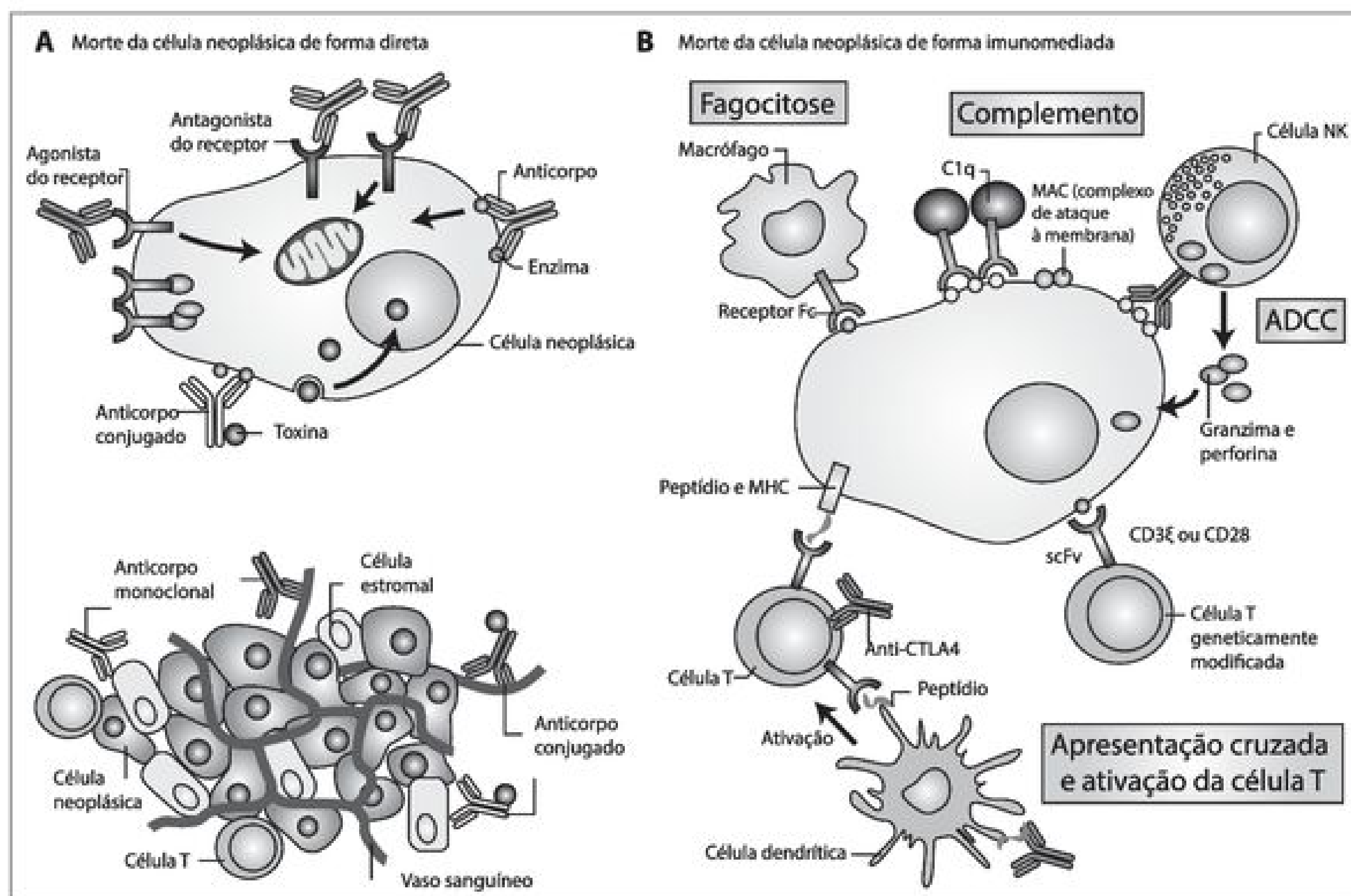


Figura 8. Mecanismos de morte de células neoplásicas por anticorpos.
Fonte: Scott et al., 2012.

em pacientes com leucemia mieloide crônica (cromossomo Filadélfia).

Erlotinibe e gefitinibe

Bloqueiam o sítio de ligação do ATP. Apresentam boa disponibilidade VO, ligam-se à albumina e apresentam tempo de meia-vida de 36 horas. Apresentam metabolização hepática. Os efeitos colaterais são diarreia, fadiga e erupção cutânea acneiforme.

Anticorpos monoclonais

Os mecanismos de ação são: citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e atuação como transportadores de agentes citotóxicos. Os anticorpos monoclonais humanizados apresentam menos efeitos colaterais justamente por serem humanizados.

Rituximabe

Trata-se de um anticorpo quimérico específico contra CD20 (um dos vários receptores de linfócitos B). Os mecanismos de ação são a citotoxicidade direta e a lise celular via sistema complemento. Indicações: linfoma não Hodgkin indolente, linfomas agressivos, linfoma da zona do manto e linfomas difusos de grandes células.

Alentuzumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado contra CD52 expressa em linfócitos B e T maduros e monócitos. O mecanismo de ação ocorre pela indução da lise celular via complemento. Indicação: leucemia linfocítica crônica.

Bevacizumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado específico que impede a ligação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ao seu receptor. Apresenta tempo de meia-vida ao redor de 20 dias. Efeitos colaterais: hipertensão arterial, perfurações gastrointestinais e inibição de cicatrizações. Além de quimioterápico, tem sido utilizado em outras patologias, como na retinopatia diabética proliferativa. Nota: a droga talidomida também inibe a angiogênese tumoral.

Cetuximabe

Anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao receptor EGFR e impede a ligação do EGF. O complexo EGFR-droga é internalizado, mas não desencadeia a sinalização intracelular. Efeitos colaterais: arritmias cardíacas, erupção cutânea acneiforme, reação à infusão e síndrome da lise tumoral.

Trastuzumabe, pertuzumabe e lepatinibe

Indicado apenas para neoplasias (de mama) que apresentem superexpressão do gene *HER2*. Efeitos colaterais: miocardiopatia, mielossupresão e toxicidade pulmonar. O pertuzumabe apresenta mecanismo de ação similar. O lepatinibe age no sítio catalítico do complexo dimérico, impedindo que o sinal siga adiante. Atualmente, há uma nova opção terapêutica que consiste na ligação do trastuzumabe com trastuzumabe emtansine (TDM1), agente citotóxico; nessa situação, a emtansine só irá agir nas células que hiperexpressam *HER2*. Essas novas drogas modificaram o tratamento de neoplasias de mama que apresentam positividade para *HER2*; antigamente eram as mais letais.

Bortezomibe

O proteassoma é um complexo multienzimático que promove a degradação intracelular de proteínas. A droga bortezomibe inibe a atividade de enzimas proteassômicas na unidade 20s (inibe a atividade de enzima quimiotripsina-símile). O pico de concentração ocorre em 30 minutos, e a inativação, de 2 a 3 horas. É indicado para mieloma múltiplo e linfomas. Apresenta como efeito colateral a neuropatia periférica (vírus zóster).

BIBLIOGRAFIA

1. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. Nat Rev Cancer 2004;4(5): 349-60.
2. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib and gefitinib. N Engl J Med 2011; 364:947-55.
3. Chen J, Stubbe J. Bleomycins: towards better therapeutics. Nat Rev Cancer 2005; 5(2):102-12.
4. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2008; 359:613-26.
5. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. Nature Reviews 2004; 4(4):253-65.
6. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 2008; 358:1160-74.
7. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
8. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistant in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer 2002; 2(1):48-58.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5):646-74.
10. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds.). Basic & clinical pharmacology. 12.ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
11. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. Nat Rev Cancer 2007; 7(8):573-84.
12. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer 2003; 3(5):330-8.
13. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005; 352:476-87.
14. Nittis JL. Targeting DNA toposimerase II in cancer chemotherapy. Nat Rev Cancer 2009; 9(5):338-50.
15. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. Nat Rev Cancer 2006; 6(10):789-802.
16. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med 2003; 348:618-29.
17. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer 2012; 12(4):278-87.
18. Sharifi N. Steroid receptors aplenty in prostate cancer. N Engl J Med 2014; 370(10):970-1.
19. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med 2003; 348:2431-42.

53

FARMACOLOGIA OCULAR

Gustavo Rosa Gameiro*

"Os olhos são a janela da alma e o espelho do mundo."
Leonardo da Vinci

INTRODUÇÃO

A visão é o mais importante dos sentidos, contribuindo com cerca de 80% das informações recebidas do ambiente externo. As doenças que causam perda significativa da visão não ameaçam a vida e, portanto, não alarmam tanto quanto outras patologias que podem levar à morte. Contudo, com a perda visual, há piora expressiva da qualidade de vida do paciente, que não conseguirá mais contemplar os pequenos momentos de alegria do cotidiano, muitas vezes valorizados apenas quando são perdidos.

Além disso, o olho é o único órgão em que se pode observar a microcirculação diretamente, de forma rápida e relativamente simples, permitindo identificar desde arteriosclerose até processos neoangiogênicos que refletem doenças sistêmicas. Dessa forma, este capítulo tem como objetivo tratar dos princípios da farmacologia ocular, que são essenciais na avaliação oftalmológica e nas condutas do médico generalista.

FARMACOCINÉTICA OCULAR

Existem várias vias para administração de fármacos oculares: tópica, injeções subconjuntivais, submentonianas e retrobulbares e injeções intraoculares, intracamerais e intravítreas. A mais comum é a via tópica, que é mais cômoda, econômica e segura, uma vez que apresenta menos efeitos colaterais e melhores efeitos locais no olho.

A absorção por administração tópica se faz pelas vias conjuntival e corneana, dependendo principalmente do tempo de permanência no fundo-de-saco conjuntival e na película lacrimal. No entanto, pode haver absorção nasolacrimal, contribuindo para absorção sistêmica dos fármacos. Como a absorção, nesse caso, é pela mucosa nasal – corneto inferior – evita-se o metabolismo de primeira passagem hepático. Por conseguinte, efeitos colaterais sistêmicos significativos podem ocorrer.

Portanto, ao se administrar um fármaco por via tópica ocular, é importante lembrar de bloquear, por digitocompressão, a drenagem da lágrima pelo canto medial dos olhos e evitar piscar, pois a chamada "bomba lacrimal", em virtude desse ato, é quem mais contribui para a drenagem nasolacrimal. Também se deve mencionar que na administração tópica, seja de pomadas – maior biodisponibilidade –, seja de colírios, é relevante evitar contaminações não tocando o recipiente nos olhos, por exemplo.

* Acadêmico do terceiro ano da FMUSP.

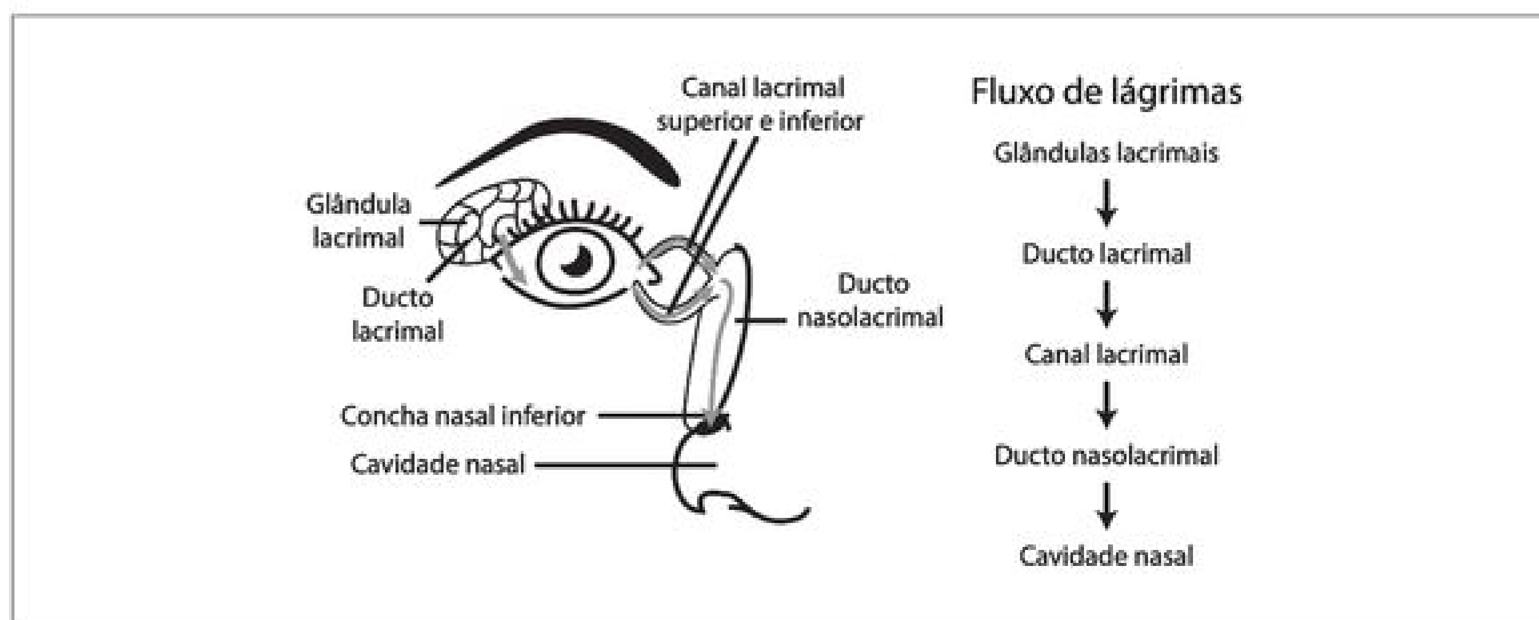


Figura 1. Sistema responsável pela drenagem das vias lacrimais.
Fonte: Imagem retirada do site: http://oftalmologistadrfabio.blogspot.com.br/2013/08/entenda-obstrucao-congenita-das-vias.html.

A eliminação dos fármacos oculares ocorre pelas vias hepática e renal após absorção sistêmica, quer pela absorção "indesejada" nasolacrimal, quer pela via corpo ciliar e íris nas vias corneana e conjuntival.

As outras vias de administração reservam-se, em geral, a casos mais restritos, como infecções mais graves e cirurgias.

DROGAS NO CONSULTÓRIO

No consultório oftalmológico, as classes de drogas mais usadas no exame clínico do paciente são apresentadas a seguir.

Anestésicos locais tópicos

A córnea fica insensível à dor ou ao toque por cerca de 15 minutos ou mais, dependendo do fármaco utilizado. As indicações incluem: remoção de corpo estranho, irrigação da via lacrimal, tonometria, gonioscopia e cirurgias oculares. O anestésico mais utilizado é a proximatecaína, em razão de seu rápido início de ação (20 segundos) e pequeno tempo de meia-vida com duração total de 15 minutos (Anestalcon®). Pode-se usar também colírio combinado de tetracaína 1% e fenilefrina 0,1% ou oxibuprocaína. O uso crônico está associado a defeitos epiteliais e opacificações da córnea.

Midriáticos

Trata-se de fármacos que dilatam a pupila. São usados em exames que necessitam de midríase, como fundoscopia, mapeamento de retina e angiografia. São exemplos a fenilefrina, (agonista alfa1-adrenérgico) e a tropicamida, fármaco parassimpatolítico que bloqueia competitivamente os receptores M3 parassimpáticos do esfincter da íris principalmente e gera algum efeito no músculo ciliar, produzindo midríase e um pouco de cicloplegia. Seus efeitos colaterais são borramento visual, aumento da pressão intraocular (PIO) e irritação ocular, e sistemicamente, taquicardia, xerostomia, rinite e estimulação do sistema nervoso central (SNC).

Cicloplégicos

Abrangem fármacos que realizam a cicloplegia, isto é, a paralisação da acomodação do cristalino. São indicados para exames de refração, principalmente em crianças e jovens, nos quais é importante interromper tal processo para exames, pois seu poder de acomodação é muito maior quando comparados a adultos. O mais usado é o ciclopentolato, pois possui latência de 30 a 60 minutos e seu efeito dura de 6 a 24 horas. A atropina praticamente não é usada em consultório por causa de sua latência e tempo de ação, muito maiores que os do ciclopentolato, podendo chegar a mais de 7 dias. Além disso, seus efeitos colaterais também são muito maiores e correspondem aos já estudados nesse livro. Contudo, o uso do ciclopentolato pode causar distúrbios psicóticos, motivo pelo qual esse colírio é, atualmente, de uso controlado.

Corantes

A fluoresceína, em forma de colírio ou de tiras de papel, colore a superfície epitelial corneana lesada. Geralmente bem tolerada, é de grande valia no exame de lesões da córnea. É usada também no exame de tonometria de aplanação. A duração de seu efeito é bastante rápida, de alguns minutos. Há também o corante de rosa bengala e lissamina verde para detectar células mortas ou em sofrimento (como no olho seco). Como efeitos colaterais pode-se mencionar ardência ocular, mais intensa no uso de rosa bengala.

OUTRAS CLASSES DE DROGAS NA OFTALMOLOGIA

Em oftalmologia, antibióticos são usados de rotina nos pré e pós-operatórios, no tratamento de conjuntivites bacterianas, úlceras de córnea e outros casos de infecções bacterianas secundárias. Administrados por via tópica, os da classe das quinolonas (besifloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina) são os mais utilizados, por possuírem uma ampla e potente atividade antibacteriana para Gram-positivas e negativas e serem os antibióticos mais modernos. Seu mecanismo baseia-se na inibição da topoisomerase IV (Gram-positivas) ou da DNA girase (Gram-negativas). A tobramicina, um aminoglicosídeo que apresenta atividade contra *Staphylococci*, *Streptococci* e Gram-negativos, também pode ser utilizada, principalmente na faixa etária pediátrica, já que as quinolonas podem apresentar efeitos colaterais nos ossos.

Existem casos em que a administração é feita por via sistêmica, como em blefarites estafilocócicas agudas, em que se usam tetraciclinas (como doxiciclina); conjuntivites de inclusão bacteriana por clamídia administrando azitromicina (macrolídeo); uveítes, principalmente as granulomatosas por toxoplasmose (cerca de 90% das vezes), tuberculose e sífilis; entre outras.

Em casos de infecções por herpes simples ou zóster (mais rara), são utilizados antivirais (especialmente o aciclovir tópico associado ao sistêmico). Infecções fúngicas (bem mais raras) são tratadas com antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos, como anfotericina B (tópica, sistêmica ou subconjuntival), cetoconazol sistêmico, pimaricina tópica, etc.

Além disso, uma das drogas mais utilizadas em oftalmologia, embora só possa ser prescrita pelos especialistas, já que seus efeitos colaterais podem ser graves, são os corticosteroides tópicos. Extremamente importantes, são utilizados para o controle das reações inflamatórias e imunológicas (utilizados em pós-operatórios, conjuntivites, uveítes, etc.). A indicação de corticosteroides por via oral é mais restrita: em uveítes graves, imunomodulação pós-transplantes (a fim de evitar rejeições) e até em alguns casos pós-operatórios mais complicados.

Anti-histamínicos tópicos são indicados principalmente para o tratamento de prurido ocular associado a conjuntivites alérgicas. Os fármacos mais modernamente usados são a epinestina, a olopatadina e a azelastina, que além de serem antagonistas altamente específicos para receptores H1 também possuem ação como estabilizadores de macrófagos, inibindo a degranulação e a liberação de histamina. Como efeitos colaterais, podem ser citados sensação de ardor nos olhos, visão borrada, secura ocular, alterações do paladar, sonolência, hiperemia conjuntival, irritação nasal e rinite.

O bevacizumabe, anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) inibe a neoangiogênese, que ocorre, por exemplo, na retinopatia diabética. A administração é intravítrea e seu elevado custo limita sua utilização.

Atualmente, além do tratamento da xeroftalmia (diminuição da produção de lágrima), que pode ocorrer por causa de alterações climáticas, poluição e aumento do uso do computador (resultando na redução das piscadas), usam-se cada vez mais os colírios lubrificantes e lágrimas artificiais, com ou sem conservantes (esses últimos possuem menos ardência e menos alterações na superfície anterior do olho). Os mais modernos atuam na parte aquosa e até lipídica da lágrima, apesar de terem conservantes (Refresh Advanced® e Systane®). Os efeitos colaterais dos mais viscosos são: borramento visual e ardência ocular, causados principalmente pelos que têm conservantes.

GLAUCOMA

Principal causa de cegueira irreversível do mundo, estima-se que o glaucoma afete 70 milhões de pessoas, sendo que aproximadamente 10% delas estão bilateralmente cegas. Pode ser definido como uma

doença neurodegenerativa de etiologia multifatorial, abrangendo inúmeras afecções oculares, mas que tem como denominador comum a lesão progressiva dos axônios das células ganglionares da retina constituintes do nervo óptico.

Essa alteração é mostrada no exame do fundo de olho pelo aumento da relação escavação/disco e afilamento da rima nervosa. Com isso, há progressiva perda do campo visual correspondente à porção do nervo óptico acometida, deixando o paciente, nos estágios mais avançados da doença, com a chamada visão tubular. É importante lembrar que o paciente só relata diminuição importante de seu campo visual quando a doença está em um quadro bastante avançado – não raro com comprometimento de cerca de 90% do nervo óptico –, portanto, o acompanhamento regular com o médico oftalmologista é crucial. O diagnóstico precoce possibilita parar ou retardar a progressão da doença.

Os fatores de risco para o glaucoma são idade avançada, história familiar positiva para doença, raça negra, uso sistêmico ou tópico de glicocorticosteroides, PIO elevada e ametropias altas (erros refracionais altos). Assim, o controle da PIO é a principal arma do médico oftalmologista para o controle da progressão da doença.

Humor aquoso

O humor aquoso é produzido pelo corpo ciliar por ultrafiltração e secreção ativa. Possui glicose, oxigênio e aminoácidos para nutrir a córnea e o cristalino. Banha parte da câmera posterior do olho, sai pela pupila e chega até a câmara ocular anterior e é drenado pela malha trabecular localizada no ângulo entre a íris e a córnea. Da malha trabecular, o humor aquoso vai para o canal de Schlemm e, finalmente, para as veias episclerais.

COLINÉRGICOS

Conforme já discutido no capítulo 8 – "Fármacos colinérgicos e anticolinesterásicos", os agentes colinérgicos tópicos (destaque para o carbacol e a pilocar-

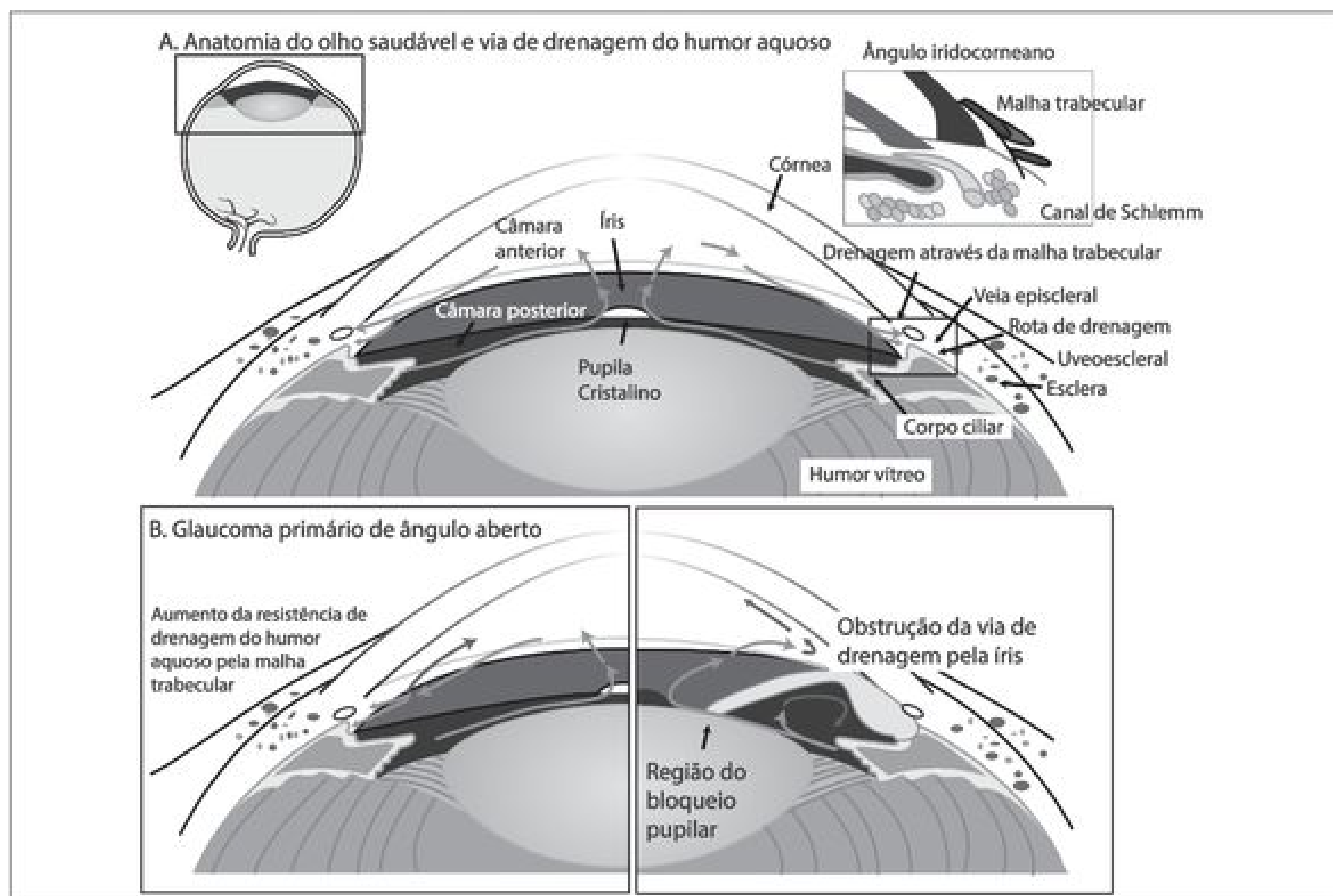


Figura 2. **Drenagem do humor aquoso.**
Fonte: Weinreb et al., 2014.

pina) ligam-se ao receptor M3 presente no músculo constritor da pupila e no músculo ciliar, causando, respectivamente, miose e acomodação para perto.

Pela contração do músculo ciliar, há aumento dos espaços intratrabeculares, facilitando a drenagem do humor aquoso pela malha trabecular e, consequentemente, diminuindo a PIO.

Podem-se usar também aqui, com bem menos frequência, por via oral, anticolinesterásicos, que aumentam a disponibilidade de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica e causam efeitos semelhantes. Destaque para a donepezila e a rivastigmina, usadas também no tratamento da doença de Alzheimer.

Os efeitos colaterais oculares referem-se a essa miopia acomodativa causada por contração do músculo ciliar, miose e aumento da permeabilidade da barreira hematoaquosa. Já os efeitos colaterais sistêmicos são náuseas, vômitos, diarreia, broncoespasmo, bradicardia, sudorese, cefaleia e aumento da secreção pulmonar – são mais raros, geralmente decorrem da superdosagem e são revertidos com atropina, o mais famoso anticolinérgico.

AGONISTAS DOS RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS

Os simpatomiméticos podem estimular os receptores alfa e beta-adrenérgicos direta ou indiretamente (ou ambos, como no caso da adrenalina).

Há receptores alfa1 no músculo radial da íris que, quando estimulados, o contraem, resultando em midríase. Receptores alfa1 também estão presentes na glândula lacrimal e favorecem a produção da lágrima.

Tomando os devidos cuidados com a midríase, que deve ser evitada em casos de glaucoma de ângulo-fechado, situação em que são contraindicados alfa1 agonistas. Os agonistas alfa-adrenérgicos contribuem para a redução da PIO.

Como exemplos temos os medicamentos tópicos: a norepinefrina (afinidade por receptores: alfa1 > alfa2 > beta), que diminui a produção do humor aquoso por vasoconstrição. Podem-se usar também análogos da clonidina (agonista alfa2) como a apraclonidina e a brimonidina, que promovem redução da PIO por diminuir o fluxo e cronicamente aumentar o escoamento uveoescleral. Os efeitos colaterais mais comuns são visão borrada, hiperemia ocular, sensação de corpo estranho, prurido ocular e reações oculares alérgicas. Efeitos sistêmicos observados mais comuns são fadiga e xerostomia, sendo contraindicado para crianças, pois esses efeitos podem ser incapacitantes.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS OU BETA-BLOQUEADORES

Tanto no músculo ciliar quanto no epitélio não pigmentado do corpo ciliar, há receptores beta2 que levam, por exemplo, ao relaxamento do músculo ciliar, possibilitando a visão de longe. O bloqueio desses receptores leva à redução da PIO por diminuição de síntese do humor aquoso no corpo ciliar.

Os principais efeitos dos receptores beta no organismo quando estimulados, muito relacionados aos efeitos colaterais dessas medicações, são: receptores beta1 aumentam a contratilidade cardíaca, estimulam a síntese de renina e a glicólise; receptores beta2 estão fortemente relacionados à broncodilatação e os beta3 à lipólise.

O mais utilizado é o timolol (antagonista beta não seletivo), mas levobunolol, metipranolol e carteolol, que vão diminuir a síntese do humor aquoso pelo corpo ciliar, também podem ser prescritos. O betaxolol é um inibidor beta1 seletivo, mas ainda apresenta um pequeno bloqueio beta2 associado, portanto também pode ser usado; no entanto, sua eficiência é menor que a do timolol, por exemplo. A administração é tópica, mas pode haver absorção sistêmica pela drenagem lacrimal.

Dessa forma, seus efeitos colaterais são: tontura, fadiga, perda de memória, labilidade emocional, agravamento do quadro de asmáticos e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bradicardia, hipotensão, diminuição da contratilidade miocárdica, agravamento dos sintomas da *miastenia gravis*.

INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA

A inibição da enzima anidrase carbônica leva à diminuição importante da produção de humor aquoso, assim como do líquido cefalorraquidiano, e ela pode ser feita por via oral, com o uso de acetazolamida. No entanto, há um número relativamente expressivo de efeitos colaterais: miopia (efeito relacionado ao grupo sulfonamida), acidose metabólica (pela bicarbonatúria), mal-estar, fadiga, perda de peso, anorexia,

diminuição da libido, desconforto abdominal, gosto metálico, náuseas, diarreia e até discrasias sanguíneas.

Podem-se também usar inibidores da anidrase carbônica tópicos, como dorzolamida e brinzolamida, com menos efeitos colaterais.

ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS E PROSTAMIDA

São os mais novos fármacos para controle da progressão do glaucoma. O aumento da sua concentração está relacionado ao aumento da atividade das metaloproteinases, levando a alterações na matriz extracelular permitindo, dessa maneira, aumento do escoamento uveoescleral do humor aquoso. Como exemplos podemos citar: latonoprosta, travoprosta e bimatoprosta (prostamida – análogo sintético). Os efeitos colaterais são pequenos relacionados com dores de cabeça, hiperemia ocular, aumento da pigmentação iriana e aumento do tamanho dos cílios.

HIPEROSMÓTICOS

São usados em emergências, para redução drástica da PIO em crises de glaucoma agudo primário (GAP) e em ambiente cirúrgico. O efeito de diminuição da PIO ocorre por desidratação do humor vítreo. Podem ser administrados via endovenosa (manitol) ou via oral (glicerina). São contraindicados para pacientes portadores de insuficiência cardíaca, hepática ou renal. Como efeitos colaterais, podem causar: náuseas, vômitos, diurese aumentada, cefaleia, confusão, sobrecarga cardíaca, edema pulmonar pela sobrecarga cardíaca e insuficiência renal aguda.

GLAUCOMA AGUDO PRIMÁRIO

Por fim, é interessante destacar o GAP como uma das principais emergências oftalmológicas. Epidemiologicamente, essa doença é comum na raça amarela. Acomete principalmente mulheres hipermétropes, em cujos olhos o diâmetro anteroposterior é reduzido e a câmara anterior é mais rasa. Com relação à etiologia, pode-se ter ou não o bloqueio pupilar.

Com bloqueio pupilar

Há dificuldade de passagem do humor aquoso da câmara posterior para câmara anterior por causa do maior contato da face posterior da íris com a face anterior do cristalino (bloqueio pupilar). Assim, há acúmulo de humor aquoso na câmara posterior, o que aumenta a pressão nesse local e empurra a periferia da íris para a frente, fechando o seio camerular ou o ângulo da câmara anterior. Esse fechamento do ângulo proporciona um abrupto aumento da PIO, o que leva a uma súbita isquemia do nervo óptico, podendo levar a uma diminuição irreversível da acuidade visual.

Sem bloqueio pupilar

Há compressão do ângulo como resultado de uma configuração anormal da íris, incluindo ondulação alta da íris periférica ou fechamento do ângulo por íris em platô.

Quadro clínico

Em geral, a crise aguda é monocular. Clinicamente, é caracterizada por diminuição da acuidade visual, dor ocular intensa (que pode irradiar para cabeça ou hemiface acometida) e pode estar associada a náuseas e vômitos ou à visualização de halos coloridos ao redor das lâmpadas.

Ao exame, o olho apresenta-se hiperemiado, com fotofobia, lacrimejamento, mediomidríase paralítica (não reativa à luz), edema de córnea, PIO bastante elevada (podendo ser notada com digitopressão feita com os dois dedos indicadores e comparando com o olho contralateral), câmara rasa e ângulo fechado à gonioscopia.

Como se trata de uma urgência oftalmológica, esse quadro deve ser diagnosticado e tratado rapidamente. Conforme o caso, portanto, no manejo do paciente pode-se:

- colocar o paciente em quarto escuro em decúbito horizontal dorsal;
- administrar drogas hiperosmóticas (manitol por EV) para abaixar a PIO;
- administrar acetazolamida VO para diminuir a produção de humor aquoso;
- administrar pilocarpina tópica (agente miótico que favorece abertura do ângulo, além de melhorar a drenagem pela malha trabecular);
- compressão central da córnea (olho fechado) a fim de ajudar a abrir o ângulo;
- administrar glicocorticosteroides tópicos (dexametasona, prednisona, loteprednol) para diminuir a reação inflamatória estabelecida no local;

Tabela 1. Classes de medicações utilizadas para diminuir a pressão intraocular

Classe do medicamento	Exemplo	Dosagens usuais	Mecanismo de ação	Efeitos adversos locais	Efeitos adversos sistêmicos
Análogos de prostaglandinas (prostamida)	Latanoprosta, travoprosta, tafluprosta, unoprostona, bimatoprosta	1 vez/dia, à noite	Aumenta o escoamento uveoescleral do humor aquoso	Hiperemia conjuntival, crescimento e escurecimento dos cílios, descoloração marrom da íris, uveíte, edema de mácula	Efeitos adversos sistêmicos mínimos; cefaleia
Antagonistas beta-adrenérgicos	Timolol, levobutanolol, carteolol, metipranolol, betaxolol	1 vez/dia, pela manhã	Redução da produção do humor aquoso	Irritação ocular e olho seco	Contraindicado em pacientes com asma, DPOC e bradicardia
Agonistas alfa-adrenérgicos	Brimonidina, aproclonidina	2 vezes/dia (algumas vezes, 3 vezes/dia)	Inicialmente, redução da produção do humor aquoso com subsequente aumento do escoamento	Irritação ocular, olho seco, reações alérgicas são relativamente comuns	Efeitos no SNC e depressão respiratória em crianças pequenas; precaução com pacientes com insuficiência coronária ou cerebral, hipotensão postural e falência renal ou hepática
Inibidores da anidrase carbônica	Dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida (oral)	3 vezes/dia (algumas vezes, 2 vezes/dia)	Redução da produção do humor aquoso	Irritação ocular, olho seco, sensação de ardência/queimação com agentes tópicos	Forma tópica tem poucos efeitos adversos sistêmicos; forma oral associada com parestesia, náuseas, diarreia, perda de apetite, tontura e cálculo renal
Agonistas colinérgicos	Pilocarpina, carbacol	Geralmente, 4 vezes/dia	Aumento da drenagem do humor aquoso	Irritação ocular, miopia induzida e baixa visual em razão de espasmo ciliar	Espasmo ciliar leva a cefaleias em pacientes jovens

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SNC: sistema nervoso central.
Fonte: adaptada de Weinreb et al., 2014.

- utilizar outros colírios hipotensores (como beta-bloqueadores, agonistas alfa2-adrenérgicos).

Nos casos de glaucoma agudo por bloqueio pupilar, a pilocarpina (droga miótica) deve ser substituída por cicloplégicos e midriáticos (p.ex., ciclopentolato ou tropicamida) a fim de diminuir o contato da face posterior da íris com a face anterior do cristalino.

Cerca de 90% dos pacientes com bloqueio pupilar saem da crise aguda nas primeiras 12 a 24 horas com o tratamento descrito anteriormente.

Depois do controle da PIO e da reação inflamatória, é indicada a realização de iridotomia com YAG-*laser*, visando a facilitar a passagem do humor aquoso da câmara posterior para a anterior. Normalmente, o olho contralateral apresenta as mesmas características anatômicas e também deve ser tratado com iridotomia preventiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12.ed. McGraw-Hill Education, 2011.
2. Cruz AAV, Suzana M (org.). Farmacologia e Terapêutica Ocular - Tema Oficial CBO Parte VI - Pálpebras, Vias Lacrimais e Órbita. v.1. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2013. 792p.
3. Ehers JP, Shah CP. Manual De Doenças Oculares Do Wills Eye Hospital. 6.ed. Philadelphia: Artmed, 2009.
4. Pavan-Langston D. Manual de Diagnóstico e Terapêutica Ocular. 2.ed. São Paulo: Tecmedd, 2007.
5. Susanna Jr R, Weinreb RN. Glaucoma. 3.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2013.
6. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Clínica Oftalmológica. Programa Educacional de Oftalmologia. São Paulo: FMUSP, [s.d.].
7. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. JAMA 2014; 311(18):1901-11.

ÍNDICE REMISSIVO